Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale,, n. 7 del 10 gennaio 2007 - Serie generale

Spediz. abb. post. 45% - art. 2, comma 20/b
Legge 23-12-1996, n. 662 - Filiale di Roma

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Mercoledì, 10 gennaio 2007** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00186 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00198 ROMA - CENTRALINO 06 85081

N. 6

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINAZIONE 4 gennaio 2007.

Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci.

DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINAZIONE 4 gennaio 2007.

Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci.

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze n. 245 del 20 settembre 2004;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, e s.m.i.;

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145;

Visto il provvedimento 30 dicembre 1993 del Ministero della salute-Commissione unica del farmaco, pubblicato nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 306 del 31 dicembre 1993, recante riclassificazione dei medicinali ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge n. 537/1993;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, in legge 8 agosto 1996, n. 425, che stabilisce che la prescrizione dei medicinali rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale sia conforme alle condizioni e limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione unica del farmaco;

Visto l'art. 70, comma 2, della legge 23 dicembre 1998, n. 448, recante «Misure per la razionalizzazione e il contenimento della spesa farmaceutica»;

Visto l'art. 15-*decies* del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229, recante «Obbligo di appropriatezza»;

Visto il decreto del Ministero della sanità 22 dicembre 2000;

Vista la determinazione AIFA 29 ottobre 2004 «Note AIFA 2004» (Revisione delle Note CUF), e successive modifiche;

Ritenuto di dover provvedere, alla luce delle attuali conoscenze tecnico-scientifiche, per le motivazioni e secondo la metodologia descritta nell'allegato 1 alla presente determinazione, che costituisce parte integrante del presente provvedimento, alla emanazione delle note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci, che sostituiscono, aggiornandole, le precedenti note AIFA;

Visto il parere espresso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica, nella seduta del 21 novembre 2006;

Vista la deliberazione n. 36 con cui il consiglio di amministrazione ha approvato, su proposta del direttore generale il documento «Le note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci», nella seduta del 21 dicembre 2006;

Determina:

Art. 1.

1. I principi attivi con i relativi medicinali, in commercio all'entrata in vigore del presente provvedimento, ciascuno per le indicazioni già autorizzate, sono prescritti a carico del Servizio sanitario nazionale alle condizioni e con le limitazioni indicate nelle «Note» riportate nell'allegato 2, che costituisce parte integrante del presente provvedimento.

2. Il contenuto delle note di cui al comma 1 non modifica le informazioni contenute nella scheda tecnica delle singole specialità medicinali.

Art. 2.

Sono abolite le note 9 e 9-*bis* di cui alla determinazione AIFA del 29 ottobre 2004 «Note AIFA 2004» (Revisione delle Note CUF), e successive modifiche e la prescrizione del clopidogrel a carico del SSN è vincolata all'adozione del Piano Terapeutico AIFA di cui all'allegato 3, parte integrante del presente provvedimento.

Art. 3.

Per le confezioni medicinali a base dei principi attivi oggetto delle note di cui al presente provvedimento, già classificati in classe A ma non commercializzati alla data di entrata in vigore del presente provvedimento, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono far pervenire all'Agenzia italiana del farmaco - Ufficio prezzi e rimborsi - un'apposita proposta di prezzo prima della data di immissione in commercio del prodotto.

Art. 4.

Le note di cui al presente provvedimento non hanno valore retroattivo e non incidono sui trattamenti iniziati in data anteriore all'entrata in vigore del presente provvedimento, fino a successivo controllo del medico prescrittore o della struttura specialistica.

Art. 5.

Il presente provvedimento sostituisce i precedenti provvedimenti di approvazione e di aggiornamento delle «Note» relative ai medicinali dispensabili con onere a carico del Servizio sanitario nazionale, fatte salve le note 12, 30, 30-*bis*, 32 e 32-*bis* nonché l'allegato 2 di cui alla determinazione AIFA 29 ottobre 2004 «Note AIFA 2004» (Revisione delle note CUF), e successive modifiche, la cui validità è confermata fino all'entrata in vigore del Piano Terapeutico AIFA, adottato con successivo provvedimento.

Art. 6.

1. Il presente provvedimento è pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale*, serie generale, supplemento ordinario, della Repubblica italiana ed entra in vigore il quindicesimo giorno dalla pubblicazione, salvo quanto previsto dal successivo comma.

2. I medicinali a base dei principi attivi Sildenafil, Vardenafil e Tadalafil di cui alla nota 75 sono prescritti a carico del Servizio sanitario nazionale alle condizioni e con le limitazioni indicate nella medesima nota, a seguito dell'adozione dei relativi provvedimenti di riclassificazione in fascia A.

Roma, 4 gennaio 2007

Il direttore generale: MARTINI

ALLEGATI

Premessa (Allegato1)

Le note per l'appropriatezza rappresentano ancora oggi uno dei terreni dove è stato maggiormente sperimentato il tentativo di far incontrare le scelte regolatorie con le prove di efficacia presenti in letteratura.

L'introduzione di questo strumento regolatorio risale al 1994 e coincide con un'importante ridefinizione dei medicinali ritenuti essenziali, e quindi rimborsabili, per il Servizio Sanitario nazionale. L'obbiettivo originario era quello di definire, quando opportuno, alcuni ambiti di rimborsabilità nella medicina generale, senza per questo interferire con la libertà prescrittiva del singolo medico.

La necessità di uno strumento regolatorio di questo tipo risiede soprattutto nel cercare di rispondere ad una doppia esigenza: da una parte garantire l'accesso a tutti i farmaci ritenuti essenziali ed efficienti per le malattie croniche ed epidemiologicamente rilevanti e dall'altra governare le nuove indicazioni dei medicinali registrati per il mercato nazionale ed europeo ma che non sempre garantiscono un vantaggio terapeutico rispetto alle scelte di cura esistenti.

Nel corso del tempo le note hanno subito una evoluzione nei contenuti, nella forma e nelle finalità pur mantenendo sempre il principale obiettivo di riassumere e documentare un percorso di valutazione critica della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA.

Ogni aggiornamento delle note si arricchisce di tutti i commenti raccolti nel corso delle passate edizioni e tiene conto dei nuovi dati presenti nell'ambito della letteratura scientifica.

Il processo continuo di revisione delle note AIFA viene portato avanti in un'ottica di condivisione scientifica e culturale del sistema note e con la finalità prima di recepire tutti i suggerimenti necessari ad evitare un ostacolo all'accesso alle terapie efficaci ed essenziali. In questo contesto le nuove note per l'appropriatezza hanno raccolto molte delle indicazioni provenienti dalla medicina generale; in ogni caso le note AIFA devono essere tenute in considerazione e osservate anche dai medici ospedalieri e specialisti.

Il metodo ed il percorso

Sulla base dell'esperienza sviluppata nel corso delle precedenti tre edizioni delle note, il metodo è stato ulteriormente arricchito inserendo alcuni passaggi che hanno l'obiettivo di rendere, per quanto possibile, ancora più trasparente il percorso utilizzato. La sottocommissione della CTS delegata all'aggiornamento delle note per l'appropriatezza è stata affiancata da un gruppo di lavoro che ha permesso di analizzare tutti gli aspetti critici posti dall'applicazione delle note. L'analisi delle criticità ha consentito di raccogliere in modo sistematico tutte le proposte di soluzioni e modifiche possibili e di fornire alla CTS un documento con la ricognizione di tutti i commenti legati ad ogni singola nota. Tale gruppo di lavoro è stato costituito da rappresentati della medicina generale e della medicina ospedaliera oltre che da professionisti dei settori farmaceutici delle Regioni.

I lavori di tale gruppo sono stati sintetizzati in un documento pubblicato sul Bollettino di Informazione sui Farmaci distribuito a tutti i medici e farmacisti italiani.

Sulla base di questo primo passaggio è stata elaborata una proposta di revisione delle note nella sua parte "normativa" (executive summary), che è stata presentata ufficialmente ai rappresentati delle diverse categorie coinvolte (medici, farmacisti, produttori, distributori, servizi farmaceutici territoriali e regionali).

I rilievi ed i commenti raccolti da quest'ultimo passaggio sono serviti per la stesura definitiva della parte normativa delle note.

A questo punto gli uffici hanno raccolto in un formato unico le motivazioni ed i criteri applicativi di ogni nota. Quest'ultimo elaborato ha tenuto conto anche dei diversi aggiornamenti bibliografici necessari per l'aggiornamento finale del documento. Nel testo viene riportata, in ordine alfabetico, la bibliografia di riferimento utilizzata dalla CTS nell'ambito della stesura delle note.

Il documento integrale, ratificato in via definitiva dalla CTS, è stato discusso ed approvato sulla base anche di una valutazione generale di impatto del nuovo provvedimento nell'ambito del generale utilizzo dei medicinali.

Le novità

Le principali novità che riguardano le nuove note per l'appropriatezza possono essere riassunte secondo i seguenti punti:

- sono stati semplificati diversi percorsi prescrittivi soprattutto per quanto riguarda la prescrizione che origina in ambito specialistico e prosegue in un contesto di medicina generale;
- sono state riviste le indicazioni terapeutiche secondo uno schema più fedele a quanto riportato in scheda tecnica;
- le motivazioni ed i criteri applicativi sono stati organizzati secondo uno schema strutturato e unico che dovrebbe aiutare a seguire il ragionamento e la documentazione utilizzata per la stesura della nota stessa.

Uno dei maggiori contrasti provocati fino ad oggi dalle note risiedeva nel fatto che queste venivano intese soprattutto come dei vincoli prescrittivi per la medicina generale e non per quella specialistica ed ospedaliera. Molte aree terapeutiche sono invece fortemente condizionate dall'induzione prescrittiva di tipo specialistico, ossia da una scelta del farmaco che nasce da una prescrizione specialistica e viene poi proseguita dal medico di medicina generale. Le nuove note per l'appropriatezza hanno eliminato per alcuni farmaci l'obbligo di un passaggio specialistico (diagnosi e piano terapeutico), assicurando una gestione più complessiva del paziente. Rimangono comunque valide le avvertenze per un uso attento di farmaci che per i dosaggi più elevati possono esporre a particolari rischi.

Le note AIFA 2006-2007

I criteri che hanno guidato la stesura delle Note si riferiscono in particolare ai seguenti casi:

a. quando un farmaco è autorizzato per diverse indicazioni cliniche, di cui solo alcune per patologie rilevanti;

b. quando il farmaco è finalizzato a prevenire un rischio che è significativo solo per uno o più gruppi di popolazione;

c. quando il farmaco si presta non solo a usi di efficacia documentata, ma anche a usi impropri.

In ogni caso il contenuto delle note AIFA non modifica, né può modificare, le informazioni contenute nella scheda tecnica delle singole specialità medicinali. Inoltre, le note AIFA non hanno valore retroattivo e quindi non incidono sui trattamenti iniziati precedentemente e fino al successivo controllo da parte del medico o della struttura specialistica.

Ove viene specificato che la rimborsabilità dei medicinali inclusi nella nota è soggetta alla definizione di una diagnosi e di un piano terapeutico, si intende che quest'ultimo viene trasmesso in copia al medico di medicina generale e al settore farmaceutico della ASL di appartenenza del paziente.

Ogni nota è composta da una parte regolatoria (executive summary) che indica le limitazioni di prescrivibilità all'interno delle indicazioni registrate dei diversi farmaci coinvolti. A ciò si aggiunge una sezione che motiva le decisioni regolatorie commentando il contesto (background) e le prove di efficacia. E' stata introdotta una sezione per le particolari avvertenze che dovrebbero guidare l'applicazione della prescrizione appropriata di questi farmaci. Per ogni nota vi è una selezione delle più importanti referenze che hanno guidato il processo decisionale in ambito CTS.

ALLEGATO 2

Nota 1

Gastroprotettori: - misoprostolo - esomeprazolo - lansoprazolo - omeprazolo - pantoprazolo - rabeprazolo - misoprostolo + diclofenac*	*La prescrizione a carico del SSN è limitata:* alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore: - in trattamento cronico con farmaci antiifiammatori non steroidei - in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio: - storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante - concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici - età avanzata

Background

È noto come il trattamento cronico con i FANS possa determinare un aumentato rischio di ulcera peptica e delle sue complicanze gravi (emorragia, perforazione, ostruzione). Il rischio di ospedalizzazione per una complicanza grave è stimato fra l'1 e il 2% per anno, ed aumenta fino a 4-5 volte nelle categorie a rischio specificate nella nota limitativa.
Sulla base di studi clinici randomizzati e osservazionali anche l'uso di anticoagulanti e l'età avanzata (65-75 anni) sono risultate essere condizioni predisponenti al rischio di complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore. Pertanto tali condizioni devono essere considerate fattori suggestivi di popolazioni a maggior rischio ma non raccomandazioni tassative per trattare, ad esempio, tutti gli anziani o tutti coloro che assumono anticoagulanti.
Gli inibitori di pompa, fatte salve le indicazioni della nota 48, ed il misoprostolo non sono rimborsati quando prescritti in associazione con i COXIB. Non ci sono dati a supporto di un beneficio nell'impiego dei PPI nei pazienti trattati con i COXIB.
Data la rilevanza clinica della tossicità gastroduodenale indotta dai FANS, numerosi sono stati inoltre gli studi che hanno valutato l'efficacia di una "gastroprotezione" utilizzando accanto agli inibitori di pompa anche gli analoghi delle prostaglandine (misoprostolo) e gli anti secretivi (H2 antagonisti).

Evidenze disponibili

Misoprostolo

Risulta ancor oggi l'unico farmaco per il quale esistono dati convincenti che ne dimostrano l'efficacia nel ridurre l'incidenza delle complicanze gravi (emorragie, perforazioni e ostruzione pilorica) della gastropatia da FANS. Lo studio (MUCOSA) di grandi dimensioni (8.853 pazienti) ha infatti documentato una riduzione del 40% di dette complicanze rispetto al placebo. Una metanalisi di 24 studi che ha valutato l'efficacia del misoprostolo non in base alla riduzione delle complicanze ma solo in base alla riduzione dell'incidenza di ulcere gastriche o duodenali diagnosticate endoscopicamente ha confermato detta efficacia: (NNT = 8) per prevenire un'ulcera gastrica e (NNT = 30) per prevenire un'ulcera duodenale.
Il misoprostolo somministrato alla dose di 800 μg ha però una tollerabilità scarsa (dispepsia, dolore addominale, diarrea) e nello studio MUCOSA i pazienti che sospendevano il trattamento per disturbi gastrointestinali erano più numerosi fra quelli trattati con misoprostolo più FANS (27,4%) che fra quelli trattati con FANS più placebo (20,1% $p<0{,}001$).

Inibitori della pompa protonica

Numerosi studi hanno dimostrato che nei soggetti trattati con FANS, dosi standard di inibitori della pompa protonica riducono significativamente l'incidenza di ulcere gastriche e duodenali diagnosticate all'endoscopia rispetto al placebo. Due di essi meritano particolare attenzione. Nel primo l'omeprazolo è stato confrontato con ranitidina e, nel secondo, con misoprostolo in due *trial* con uguale disegno sperimentale. In tutti e due gli studi (ASTRONAUT e OMNIUM) venivano valutati soggetti che a seguito della terapia con FANS presentavano una ulcera peptica o almeno 10 erosioni gastriche o duodenali. Ciascuno dei due *trial* esaminava due fasi: a) la guarigione delle lesioni da FANS già presenti; e b) la prevenzione della ricomparsa delle lesioni durante ritrattamento con i FANS. In entrambe le fasi la terapia con

omeprazolo si è dimostrata più efficace del farmaco di confronto (rispettivamente, ranitidina e misoprostolo) sia nel guarire le ulcere sia nel prevenire le recidive.
Detti risultati vanno però valutati con prudenza in quanto entrambi gli studi presentano limiti metodologici rilevanti quali: 1) la dimostrazione di maggiore efficacia è basata su parametri surrogati, infatti gli studi hanno utilizzato come "end-point" terapeutico la riduzione del numero di ulcere endoscopiche e dei sintomi dispeptici e non delle complicanze gravi che sono il parametro clinico più rilevante cui mira la profilassi farmacologica: non è cioè la stessa cosa prevenire un'ulcera visibile alla endoscopia routinaria in uno studio clinico e prevenire una complicanza grave (emorragia, perforazione, ostruzione); 2) le dosi utilizzate con i farmaci di riferimento (400 μg/d per il misoprostolo e 300 mg/d per la ranitidina) sono probabilmente inadeguate; infine, 3) è mancata soprattutto una attenta considerazione alla presenza o meno nei pazienti trattati di una infezione da H. pylori. Lo stato di portatore o meno di una tale infezione può, infatti, avere grande rilevanza. Una recente metanalisi condotta su 16 studi dimostra, infatti, in modo convincente come sia l'infezione da H. pylori sia l'impiego di FANS tradizionali possano aumentare il rischio di causare un'ulcera peptica o un sanguinamento gastrico in modo indipendente, avendo un effetto sinergico nell'aggravare il rischio di ulcera peptica e sanguinamento quando entrambi i fattori di rischio sono presenti nello stesso paziente. La superiore efficacia dell'inibitore di pompa rispetto a misoprostolo e a dosi usuali di H2 bloccanti nel prevenire le ulcere da FANS potrebbe cioè essere in parte solo apparente e dovuta a una diversa distribuzione dei pazienti con infezione nella popolazione studiata.

Particolari avvertenze

L'importanza dell'infezione da H. pylori nella strategia di prevenzione del sanguinamento gastrico causato dai FANS tradizionali e dall'ASA a basso dosaggio è dimostrato da uno studio recente che ha rilevato come nei pazienti con infezione da H. pylori e una storia di sanguinamento gastrico, l'eradicazione dell'infezione da Helicobacter pylori risulti equivalente all'omeprazolo nel prevenire una recidiva del sanguinamento gastrico nei pazienti che assumono ASA a basse dosi (probabilità di recidiva del sanguinamento a sei mesi 1,9% con eradicazione e 0,9% con omeprazolo). Mentre nei pazienti che assumono naprossene al posto dell'ASA a basse dosi l'inibitore di pompa risulta più efficace della semplice eradicazione (probabilità di recidiva del sanguinamento a 6 mesi 18,8% con l'eradicazione e 4,4% con omeprazolo).
Nei pazienti con storia di sanguinamento gastrico e che devono continuare una profilassi secondaria con ASA a basse dosi l'eradicazione dell'infezione probabilmente si pone perciò come strategia profilattica più conveniente della somministrazione di un inibitore di pompa. Non è chiaro se l'eradicazione vada comunque eseguita in tutti i pazienti infetti che fanno uso cronico di FANS tradizionali.
Una metanalisi recente ha dimostrato che il rischio emorragico da ASA impiegato come antiaggregante è assai basso (una emorragia ogni 117 pazienti trattati con 50-162 mg/die di ASA per una durata media di 28 mesi). Pertanto, una gastroprotezione farmacologica generalizzata non è giustificata. I *trial* considerati nella metanalisi escludevano però i pazienti ad alto rischio emorragico. In mancanza di dati relativi a questi pazienti, se si estrapola ad essi l'aumento di emorragie o ulcere da FANS nei soggetti a rischio (4-5 volte quello di base), la gastroprotezione nei soggetti a rischio emorragico trattati "long-term" con ASA potrebbe essere giustificata specie in presenza dei fattori di rischio più rilevanti (emorragia pregressa e pazienti in trattamento con anticoagulanti e cortisonici). Nei pazienti con infezione da Helicobacter pylori risulta indicata l'eradicazione. Non è invece appropriato l'uso di preparazioni "gastroprotette" o tamponate di ASA, che hanno un rischio emorragico non differente da quello dell'ASA standard.
Gli H2-inibitori non sono stati inclusi tra i farmaci indicati per la prevenzione e il trattamento del danno gastrointestinale da FANS perché in dosi standard non riducono significativamente l'incidenza delle ulcere gastriche, che sono le più frequenti fra quelle da FANS anche se hanno efficacia pressoché uguale a quella del misoprostolo sulle ulcere duodenali. Una revisione non sistematica del danno gastrointestinale da FANS non raccomanda gli H2 – inibitori per la prevenzione dei danni gastrointestinali da FANS; li ammette per la terapia delle ulcere previa sospensione dei FANS, ma non se si seguitano i FANS. I dati clinici citati non possono essere applicati ai COXIB.
Va segnalato come in uno studio in pazienti con storia di sanguinamento gastrico recente, il trattamento per sei mesi con omeprazolo più diclofenac si sia dimostrato egualmente efficace rispetto al celecoxib nel prevenire la ricorrenza del sanguinamento gastrico.
Al momento non vi sono ulteriori dati sulla letteratura scientifica internazionale che documentino un'efficacia nella gastroprotezione con misoprostolo e/o inibitori della pompa protonica nei confronti del danno gastrointestinale da COXIB.
La prescrizione dell'associazione misoprostolo + diclofenac* è rimborsata alle condizioni previste dalla nota 66.

Bibliografia

1. Chan FKL, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002; **347**: 2104-2110.
2. Chan FKL, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleending in patients with Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001; **344**: 967-973.

3. Cullen D, et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with Omeprazolo for Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug users. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; **12**: 135-140.
4. Daneshmend TK, et al. Abolition by Omeprazole of Aspirin-induced gastric mucosal injury in man. *Gut* 1990; **31**: 514-7.
5. Derry S, et al. Risk of gastrointestinal hemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000; **321**: 1183-7.
6. Ekstrom P, et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with Omeprazolo in patients receiving Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug continuous therapy. A nordic multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1996; **31**: 753-8.
7. Feldman M. Peptic ulcer disease. In: Dale DC, Federman DD eds. Scientific American Medicine, Section 4, Gastroenterology II, 2000: 2-3.
8. Graham DY, et al. Ulcer prevention in long-term users of Nonsteroidal Antinflammatory Drugs. *Arch Intern Med* 2002; **162**: 169 – 175.
9. Graham DY. Critical effect of Helicobacter pylori infection on the effectiveness of omeprazole for prevention of gastric or duodenal ulcers among chronic NSAID users. *Helicobacter* 2002; **7**: 1-8.
10. Graham DY. $NSAID_S$, Helicobacter pylori and Pandora Box. *N Engl. J. Med.* 2002; **347**: 2162-2164.
11. Hawkey CJ, et al. Omeprazole compared with Misoprostol for ulcers associated either Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *N Engl J Med* 1998; **338**: 727-34.
12. Jia-Qing, et al. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease : a meta-analysis. *Lancet* 2002; **359**:14-22.
13. Kelly YP, et al. Risk of aspirin – associated major upper gastrointestinal bleending with enteric-coated or buffered products. *Lancet* 1996; **384**: 1413-6.
14. Koch M, et al. Prevention of Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs-induced gastrointestinal mucosal injury. A meta-analysis of randomised controlled clinical *trial*. *Arch Intern Med* 1996; **156**: 2321-32.
15. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. *Am J Gastroenterol* 1998; **93**: 2037-46.
16. Silverstein, et al. Misorpostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving Nonsteroidal Anti-inflammatory gruds. A. randomised, double-blind, placebo-controlled *trial*. *Ann Intern Med* 1995; **123**: 241-9.
17. Wolfe MM, et al. Gastrointestinal toxicity of Non-steroidal Anti-inflammatoru Drugs. *N Engl J Med* 1999; **340**: 1888-99.
18. Yeomans ND, et al. A comparison of Omeprazole with Ranitidine for ulcers associated with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *N Engl J Med* 1998; **338**:719-26.

Data aggiornamento ***novembre 2006*** Prossimo aggiornamento previsto ***giugno 2007***

Nota 2

Acidi biliari: chenourso-desossicolico taurourso-desossicolico urso-desossicolico	*La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:* - cirrosi biliare primitiva - colangite sclerosante primitiva - colestasi associata alla fibrosi cistica o intraepatica familiare - calcolosi colesterinica

Background

La presente nota nasce per il fatto che alcuni prodotti a base di acidi biliari riportano "indicazioni minori" quali le "dispepsie biliari". Tali indicazioni, per il carattere indefinito del disturbo, per la sua limitata rilevanza clinica se isolatamente considerato, oltre che per l'assenza di studi adeguati a supporto di tali indicazioni, non possono essere poste a carico del Servizio Sanitario Nazionale. Pertanto, sono rimborsate solo le prescrizioni riferite alle situazioni cliniche indicate nella presente nota.

Evidenze disponibili

Le prime tre indicazioni si riferiscono a epatopatie croniche nelle quali modificazioni quali-quantitative della funzione biligenetica hanno un ruolo patogenetico molto importante, determinando alterazioni anatomiche e funzionali del fegato (epatopatie colestatiche). L'impiego degli acidi urso- e taurourso-desossicolico nelle epatopatie croniche colestatiche è limitato a quelle per le quali si trovano in letteratura evidenze di efficacia terapeutica in termini di miglioramenti anatomici, clinici e di sopravvivenza significativi o, nel caso di malattie prive di altre terapie utili, anche marginali. Tali evidenze, non univoche ma nettamente prevalenti per la cirrosi biliare primitiva (l'acido ursodesossicolico è stato recentemente approvato per la terapia di questa malattia dalla *Food and Drug Administration*), sono meno chiare ma non inesistenti per le altre epatopatie colestatiche in nota. Le sperimentazioni controllate e randomizzate hanno invece dimostrato che l'acido ursodesossicolico non è efficace nelle epatiti croniche virali, nelle quali non favorisce l'eliminazione dell'RNA del virus C e non migliora le lesioni istologiche.

Particolari avvertenze

La calcolosi colesterinica potenzialmente trattabile con acidi biliari è caratterizzata da calcoli singoli o multipli (diametro uguale o inferiore a 1 cm), radiotrasparenti, con colecisti funzionante, pazienti non obesi con sintomatologia modesta (coliche non molto frequenti o severe). Altra indicazione è la presenza in colecisti di frammenti di calcoli post-litotripsia.

Nella colelitiasi, la terapia con sali biliari ottiene la dissoluzione dei calcoli solo in una parte dei pazienti, variabile in relazione a fattori diversi (dimensioni dei calcoli, funzionalità della colecisti, ecc.); è seguita frequentemente dalla formazione di nuovi calcoli (50-60% a 5 anni); non trova indicazione nei pazienti con coliche ravvicinate o severe, per i quali è necessaria la colecistectomia. Bisogna anche considerare che l'alternativa chirurgica, laparoscopica o con minilaparotomia, è risolutiva e a basso rischio. Si ritiene opportuno limitare l'uso dei sali biliari ai pazienti con caratteristiche definite "ottimali" per la dissoluzione dei calcoli, che raggiunge in questi casi percentuali fra il 48% e il 60%. Le caratteristiche sopra ricordate sono presenti in circa il 15% dei pazienti.

La prescrizione di acidi biliari non è rimborsata dal SSN per il trattamento della semplice dispepsia. Il trattamento con acidi biliari non è rimborsato nei pazienti con epatite cronica virale ed in quelli con coliche ravvicinate o gravi per i quali è indicata la colecistectomia.

Bibliografia

1. Angelico M, et al. Recombinant interferon-alpha and ursodeoxycholic acid versus interferon alpha alone in the treatment of chronic hepatitis C: a randomized clinical *trial* with long-term follow up. *Am J Gastroenterol* 1995;90:263-9.
2. Bellentani S, et al. Ursodiol in the long-term treatment of chronic hepatitis: a double-blind multicenter *trial. J Hepatol* 1993;**19**:459-64.
3. Beuers U, et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: potential mechanisms of action and therapeutic applications. *Hepatology* 1998;**28**:1449-53.
4. Boucher E, et al. Interferon and ursodeoxycholic acid combined therapy in the treatment of chronic viral C hepatitis: results from a controlled clinical *trial* in 8 patients. *Hepatology* 1995;**21**:322-7.
5. Colombo C, et al. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis : a double-blind, multicenter *trial. Hepatology* 1996;**23**:1484-90.

6. Combes B, et al. The effect of ursodeoxycholic acid on the florid duct lesion of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999;**30**:602-5.
7. Goulis J, et al. Randomised controlled *trial* of ursodeoxycholic acid therapy in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet* 1999;**354**:1053-60.
8. Lindor KD, Dickson ER. Management of primary biliary cirrhosis. In: Schiff's diseases of the liver. 8th ed. Lippincott Williamds et Wilkins, 1999: Ch. 25.
9. Lindor KD, et al. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1997;**336**:691-5.
10. May GR, et al. Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution: a meta-analysis of randomized *trial*. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;**7**:139-48.
11. Poupon R, et al. Combined analysis of randomized controlled *trial* of Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;**113**:884-90.
12. Strasberg SM, et al. Cholecystolithiasis: lithotherapy for the 90s. *Hepatology* 1992;**16**:820-39.

Data aggiornamento ***novembre 2006*** Prossimo aggiornamento previsto ***novembre 2007***

Nota 3

Farmaci per la terapia del dolore: - tramadolo	*La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:* - dolore lieve e moderato in corso di patologia neoplastica o degenerativa e sulla base di eventuali disposizioni delle Regioni e delle Provincie Autonome

Background

I prodotti a base di tramadolo sono approvati con l'indicazione generica di "stati dolorosi acuti e cronici di diverso tipo e causa e di media e grave intensità, come pure in dolori indotti da interventi diagnostici e chirurgici". Alcune di queste condizioni patologiche associate a dolore non possono essere poste a carico del Servizio sanitario nazionale a causa del loro carattere episodico. Infatti, questa nota è stata dettata dall'intento di limitare la rimborsabilità del tramadolo al trattamento del dolore cronico di natura neoplastica o degenerativa, in aggiunta agli analgesici già disponibili in fascia A. Mentre la prescrizione di oppiacei utilizzabili in queste situazioni è regolamentata dalla Legge 49/2006, quella del tramadolo non avrebbe trovato alcuna limitazione della rimobrsabilità, stante l'esclusione (Decreto del Ministero della Salute del 19 giugno 2006) del medesimo principio attivo (considerato a basso potere d'abuso) dalla Tabella II, sezione B e D, di cui alla Legge 49/2006. Attualmente, il tramadolo, per le indicazioni non a carico del Ssn, è prescrivibile su ricetta bianca (RNR).

Evidenze disponibili

Il tramadolo è un analgesico con un doppio meccanismo d'azione: è agonista oppioide dei recettori μ ed è responsabile dell'inibizione della ricaptazione della noradrenalina e serotonina. E' un farmaco non appartenente ad una classe specifica ed ha apparentemente un basso potenziale d'abuso e di euforia. La sua efficacia sembra essere simile a quella di dosi equianalgesiche di codeina e idrocodone, così come la potenziale sedazione e nausea.

Particolari avvertenze

Benché il tramadolo sia indicato "per stati dolorosi acuti e cronici di diverso tipo e causa e di media e grave intensità", in caso condizioni neoplastiche e degenerative, il tramadolo si colloca ai gradini più bassi dell'approccio farmacoterapeutico al dolore, potendo disporre degli oppiacei per i gradini superiori.

Non è consigliabile affropntare i dolori più intensi aumentando le dosi di tramadolo, considerando complessivamente il suo profilo beneficio/rischio. Infatti, il tramadolo è risultato associato al rischio, anche se basso, di crisi convulsive, e di comparsa di disturbi psichiatrici. Poiché l'insorgenza di convulsioni può verificarsi a dosi di poco superiori a quelle normalmente impiegate in terapia, la possibilità di aggiustare i dosaggi è molto limitata. Pertanto, nel caso di risposta analgesica inadeguata, anziché aumentare le dosi, è opportuno scegliere un altro farmaco, possibilmente nella fascia superiore (III, oppioidi) della scala OMS. Naturalmente, il tramadolo dovrebbe essere usato con estrema cautela nei pazienti con un passato di crisi convulsive o nei pazienti che assumono altri farmaci che abbassano la soglia convulsiva.

Bibliografia

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Control of pain in patients with cancer. A national clincal guideline. n°44. June 2000. http://www.sign.ac.uk/index.html
2. AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons. The Management of Persistent Pain in Older Persons. *Journal of Association of Geriatric Society* 2002;**50**:S205–S224.
3. Judith Jacobi, PharmD, FCCM, BCPS; Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002 Vol. 30, No. 1
4. http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/

Data aggiornamento ***novembre 2006*** Prossimo aggiornamento previsto ***giugno 2007***

Nota 4

- gabapentin - pregabalin - duloxetina	*La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti con dolore grave e persistente dovuto a:* - nevralgia post-erpetica correlabile clinicamente e topograficamente ad infezione da herpes zoster - neuropatia associata a malattia neoplastica documentata dal quadro clinico o strumentale *gabapentin, pregabalin* - neuropatia diabetica documentata dal quadro clinico e strumentale *duloxetina, gabapentin, pregabalin* L'impiego di questi farmaci per le restanti indicazioni autorizzate è rimborsato dal SSN.

Background

Il dolore neuropatico (o neurogeno) viene definito dall'International Asssociation for the Study of Pain (IASP) come "dolore associato a lesione primaria o disfunzione del sistema nervoso". Tale sindrome è stata progressivamente identificata a partire da denominatori comuni essenzialmente clinici, rappresentati sia dalla modalità di presentazione dei sintomi (coesistenza di disturbi di sensibilità, assenza di stimolazione nocicettiva), sia dalla durata (la cronicità del dolore neuropatico è legata a persistenza per settimane, mesi o anni), sia dalla risposta ai trattamenti farmacologici (scarsa agli oppioidi ed anti-infiammatori non sterodei; significativa ai farmaci anticonvulsivanti, antidepressivi e antiaritmici). Le condizioni cliniche responsabili del dolore neuropatico sono identificabili in molteplici quadri morbosi associabili sia a compromissione del sistema nervoso centrale che periferico.
La valutazione dell'effetto dei farmaci sul dolore è basata sull'impiego di scale analogiche o numeriche strutturate per quantificarne l'entità o la ricaduta su altri aspetti più generali del quadro clinico (ad es. la qualità di vita).

Evidenze disponibili

Nessuno dei farmaci attualmente impiegati nella terapia del dolore neuropatico è in grado di agire sulle cause del dolore stesso. L'approccio terapeutico alla sintomatologia algica è dunque solo sintomatico e non causale. La relazione tra eziologia, patogenesi e sintomi del dolore neuropatico è complessa: in pazienti diversi lo stesso sintomo può essere provocato da meccanismi diversi, e nello stesso paziente il dolore può essere causato da più meccanismi contemporaneamente, soggetti a variazioni nel tempo. La scelta del farmaco in una specifica situazione morbosa deve quindi essere fatta privilegiando gli agenti la cui efficacia è stata dimostrata nell'ambito di sperimentazioni cliniche controllate.

Particolari avvertenze

La duloxetina è autorizzata soltanto per il trattamento della neuropatia diabetica negli adulti, mentre gabapentin e pregabalin hanno indicazioni meno selettive (dolore neuropatico in generale). Nonostante ciò le condizioni cliniche più studiate per questi due ultimi principi attivi sono quelle riportate nella presente nota. L'impiego di questi farmaci per le restanti indicazioni autorizzate (trattamento della depressione per la duloxetina e della epilessia per gabapentin e pregabalin) non è assoggettato a nota limitativa.

Bibliografia

1. Bone M, Critchley P, Buggy DJ. Gabapentin postamputation phantom limb pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Reg Anesth Pain Med* 2002;**27**:481-486.
2. Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, Arcuri E, Yaya Tur R, Maltoni M, Visentin M, Gorni G, Martini C, Tirelli W, Barbieri M, De Conno F. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol* 2004; **22**:2909-17
3. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. Advances in neuropathic pain. Diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003;**60**:1524-1534.

4. Dworkin RH, Corbin AE, Young Jr JP, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia. *Neurology* 2003;**60**:1274–83.
5. Freynhagen R., Krzysztof Strojekb, Teresa Griesingc, Ed Whalenc, Michael Balkenohl. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005;**115**:254–263
6. Gilron, I. et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;**352**:1324–1334.
7. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005;**116**:109-18.
8. Hahn K, Arendt G, Braun JS, von Giesen HJ, Husstedt IW, Maschke M, Straube E, Schielke E.A placebo controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. *J Neurol* 2004;**251**:1260-1266.
9. Harden R.N., Chronic Neuropathic Pain. Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *The Neurologist* 2005;11:111-22.
10. Lesser, H. et al. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004:**63**: 2104–2110.
11. Levendoglu F, Ogun CO, Ozerbil O, Ogun TC, Ugurlu H. Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine* 2004:**29**:743-751.
12. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999 **159**:1931-1937.
13. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, Wernicke JF. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med.* 2005;**5**:346-56.
14. Rice AS, Maton S. Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2001;**94**:215–24.
15. Richter, R. W. et al. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebocontrolled trial. *J. Pain* 2005;**6**:253–260.
16. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo controlled trial. *Pain* 2004;**110**:628-638
17. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; **80**:1837–42.
18. Sabatowski, R. et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo controlled clinical trial. *Pain* 2004;**109**: 26–35.
19. Serpell MG, for the Neuropathic Pare Study Group. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2002;**99**:557-566.
20. Simpson DA.Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neuromusc disease* 2001;**3**:53-62.
21. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology symtpoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999;**353**:1959-64

Data aggiornamento ***novembre 2006*** Prossimo aggiornamento previsto ***giugno 2007***

Nota 5

Enzimi pancreatici: - pancrelipasi	*La prescrizione a carico del SSN è consentita nei pazienti in una delle seguenti condizioni comportanti maldigestione e malassorbimento di grassi e proteine:* - insufficienza pancreatica esocrina conseguente a pancreatite cronica - pancreasectomia - neoplasie del pancreas - fibrosi cistica

Background

La pancreatite cronica, la fibrosi cistica e le neoplasie del pancreas possono causare una perdita della funzionalità pancreatica con conseguente riduzione della produzione degli enzimi.

Evidenze disponibili

La supplementazione orale con enzimi pancreatici si rende necessaria per compensare la ridotta o assente secrezione causata da varie malattie del pancreas con maldigestione e malassorbimento di grassi e proteine.

Particolari avvertenze

Attualmente tutte le preparazioni disponibili sono "gastroprotette" per cui non serve associare alla supplementazione di enzimi pancreatici anche inibitori della secrezione acida gastrica o antiacidi.
La posologia è regolata sulla base del numero di scariche alvine, la consistenza e la quantità delle feci riferite dal paziente che assume la terapia sostitutiva con gli enzimi pancreatici.
Gli enzimi pancreatici possono provocare irritazione perianale, se assunti in dosaggio eccessivo e periorale e se trattenuti in cavità orale. Possono anche causare nausea, vomito, gonfiore addominale e, raramente, iperuricemia ed iperuricosuria
La prescrizione di enzimi pancreatici non è rimborsata dal SSN per il trattamento della semplice dispepsia.

Bibliografia

1. Andren-Sandberg, A. Theory and practice in the individualization of oral pancreatic enzyme administration for chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1989; **5**:51.
2. De Boeck K, Weren M, Proesmans M, Kerem E. Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype. *Pediatrics* 2005; **115**:463-9.
3. Dobrilla G. Management of chronic pancreatitis. Focus on enzyme replacement therapy. *Int J Pancreatol* 1989; **5**:17-29
4. Perez MM, Newcomer AD, Moertel CG, Go VL, Dimagno EP. Assessment of weight loss, food intake, fat metabolism, malabsorption, and treatment of pancreatic insufficiency in pancreatic cancer. *Cancer* 1983;**52**:346-52.
5. Slaff J, Jacobson D, Tillman CR, Curington C, Toskes P. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion. *Gastroenterology* 1984; **87**:44-52.
6. Steer ML, Waxman I, Freedman S. Chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1995;**332**:1482-90.

Data aggiornamento ***novembre 2006*** Prossimo aggiornamento previsto ***novembre 2007***

Nota 8

- levocarnitina	*La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:* - carenza primaria di carnitina - carenza di carnitina secondaria a trattamento dialitico

Background

La carnitina è un costituente essenziale dell'organismo e svolge un ruolo di rilievo nel metabolismo energetico a livello mitocondriale; il SSN garantisce pertanto la gratuità dell'erogazione per coloro che hanno carenza primaria di carnitina, evidenziata mediante dosaggio della carnitina nel plasma o in biopsie muscolari. I valori normali di carnitina nel plasma sono di circa 25 µmol/L nell'infanzia e di 54 µmol/L nell'età adulta; nella pratica clinica viene posta diagnosi di carenza primaria per livelli ematici inferiori a 2 µmol/L o per concentrazioni tissutali minori del 10-20% rispetto ai valori normali.

Evidenze disponibili

Una carenza secondaria può verificarsi durante trattamento dialitico. Sono state pubblicate 3 ricerche (anche se condotte su un numero limitato di pazienti), in cui è stata dimostrata la possibilità di ridurre la posologia dell'eritropoietina in circa il 50% dei casi trattati con 1 grammo di levocarnitina per via endovenosa a fine dialisi. La levocarnitina può pertanto essere usata in regime ospedaliero anche domiciliare, quando sia stato ottimizzato l'apporto di ferro, per ridurre la posologia dell'eritropoietina e per migliorare l'insufficiente risposta alla terapia con eritropoietina che si verifica in alcuni pazienti.
Secondo la Società Italiana di Nefrologia per i pazienti in trattamento emodialitico cronico sarebbe preferibile la somministrazione della L-carnitina per via endovenosa alla dose di 20 mg/kg a fine dialisi. Infatti solo il 15% di una dose orale di L-carnitina è assorbita; la rimanente dose viene degradata dai batteri intestinali in trimetilamina (TMA) e trimetilamina-N-ossido (TMAO), sostanze che vengono escrete dal rene nel soggetto normale, ma non nei pazienti in trattamento dialitico.

Particolari avvertenze

L'accumulo di queste sostanze nei pazienti in dialisi può determinare disturbi cognitivi e alitosi. Il trattamento con levocarnitina dovrebbe essere sospeso se, dopo 4 mesi di terapia, non sia stato possibile dimostrare una riduzione della posologia dell'eritropoietina.
Attualmente le sole specialità incluse nella nota sono a base di formulazioni utilizzabili per via orale mentre le evidenze disponibili si riferiscono a studi effettuati con formulazioni utilizzate per via endovenosa.

Bibliografia

1. Bremer J. The role of carnitine in intracellular metabolism. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990;**28**:297-301.
2. Caruso U, et al. Effects of L-Carnitine on anemia in aged hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin: a pilot study. *Dial Transplant* 1999;**27**:498-506.
3. Eknoyan G, et al. Practice recommandations for the use of L-carnitine in dialysis-related disorders. National Kidney Foudation. Carnitene Consensus Conference. *Am J Kidney Dis* 2003;**41**:868-876.
4. Famularo G, et al. Carnitine deficency: primary and secondary syndromes. In: De Simone C, Famularo G, eds. Carnitine today. Hidelberg: Springer-Verlag, 1997:119-61.
5. Kletzmayr J, et al. Anemia and carnitine supplementation in hemodialyzed patients. *Kid Intern* 1999;**55**:S93-106.
6. Labonia WD, et al. L-Carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1995;**26**:757-64.
7. Pons R, et al. Primary and secondary carnitine deficency syndromes. *J Clin Neurol* 1995;**10**:S8-21.

Data aggiornamento *novembre 2006* **Prossimo aggiornamento previsto** *novembre 2007*

Nota 9 – 9 bis

- ticlopidina - clopidogrel	Le note 9 – 9 bis sono abolite e la prescrizione del clopidogrel a carico del SSN è vincolata all'adozione del Piano Terapeutico AIFA riportato in allegato (vedi Allegato 3).

Background

La nota 9, che limitava la rimborsabilità della ticlopidina a determinate situazioni cliniche, è da ritenersi superata in base all'esperienza e alle conoscenze ormai acquisite su questo farmaco. La limitazione del suo impiego ai soggetti intolleranti all'ASA dovrebbe essere considerata un'acquisizione medica dettata direttamente dal suo limitato profilo di sicurezza, piuttosto che proposta mediante una nota riguardante la sua rimborsabilità.
Pertanto, la ticlopidina può essere prescritta a carico del Servizio sanitario nazionale senza le limitazioni delle precedente nota 9 (ora abolita), ma con una particolare attenzione al rischio di reazioni avverse gravi a livello della crasi ematica (leucopenia e/o piastrinopenia). La raccomandazione di sorvegliare tale rischio rimane tuttora valida.
Al tempo stesso, le evidenze a sostegno dell'impiego del clopidogrel pubblicate in questi ultimi anni hanno suggerito un superamento delle limitazioni dettate dalla nota 9bis mediante l'adozione di un piano terapeutico AIFA (PT-AIFA), di tipo vincolante, nel quale sono previste le situazioni cliniche per le quali la prescrizione di clopidogrel è a carico del Servizio sanitario nazionale.

Evidenze disponibili

In base alla metanalisi del Antithrombotic Trialists' Collaboration la ticlopidina si è dimostrata efficace al pari di altri antiaggreganti nella prevenzione degli eventi vascolari gravi in pazienti ad alto rischio. Inoltre, da una metanalisi sull'impiego a breve termine di antiaggreganti in aggiunta all'ASA dopo intervento di stent coronarico non sono emerse differenze significative tra ticlopidina e clopidogrel.

Per quanto riguarda il clopidogrel, le principali evidenze a sostegno delle situazioni cliniche ammesse alla rimborsabilità nel piano terapeutico AIFA (vincolante) sono le seguenti.

- Sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST in associazione con ASA: si veda lo studio di Yusuf et al., 2001.
- Angioplastica percutanea (PTCA) con applicazione di stent: si veda lo studio PCI-CURE di Metha et al, 2001, nonché le linee guida American College of Cardiology/American Heart Association del 2005.
- Terapia antiaggregante a breve termine per la prevenzione secondaria dell'infarto in associazione con ASA: si vedano gli studi COMMIT e CLARITY-TIMI.
- Terapia antiaggregante a lungo termine per la prevenzione secondaria dell'infarto e dell'ictus: si vedano lo studio CAPRIE e l'analisi post-hoc dello studio stesso, pubblicata nel 2004 su Stroke.
-

Particolari avvertenze

Per la ticlopidina, una grave leucopenia, spesso reversibile all'interruzione del trattamento, è la complicanza principale (circa dell'1% dei pazienti). Si può presentare un fenomeno ancora più grave quale la porpora trombotica trombocitopenica. Sono stati documentati anche casi di anemia aplastica.
Il rischio di alterazioni ematologiche anche gravi, leucopenia e/o piastrinopenia rende indispensabile nei pazienti trattati con ticlopidina un monitoraggio mediante l'esecuzione periodica dell'esame emocromocitometrico
Anche per il clopidogrel sono stati documentati casi di porpora trombocitopenica.
Va inoltre tenuto presente il rischio di sanguinamento nei pazienti trattati. Tale rischio di base aumenta con l'associazione con ASA.

Bibliografia

1. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;**348**:1329-39.
2. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2006;**113**:156-75

3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;**324**:71-86. Erratum in: *BMJ* 2002;**3247**:141.
4. Bennett CL, Davidson CJ, Raisch DW, Weinberg PD, Bennett RH, Feldman MD. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine in the setting of coronary artery stents and stroke prevention. *Arch Intern Med* 1999;**159**:2524-8.
5. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS; COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;**366**:1607-21.
6. Hallas J, Dall M, Andries A, Andersen BS, Aalykke C, Hansen JM, Andersen M, Lassen AT. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006;**333**:726.
7. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;**358**:527-33.
8. Page, Y, Tardy, B, Zeni, F, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura related to ticlopidine. *Lancet* 1991; **337**:774-776.
9. Paradiso-Hardy FL, Angelo CM, Lanctot KL, Cohen EA. Hematologic dyscrasia associated with ticlopidine therapy: evidence for causality. *CMAJ* 2000;**163**:1441-8.
10. Ringleb et al. Benefit of Clopidogrel Over Aspirin Is Amplified in Patients With a History of Ischemic Events. *Stroke* 2004;**35**:528-532.
11. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;**352**:1179-89.
12. Schleinitz MD, Olkin I, Heidenreich PA. Cilostazol, clopidogrel or ticlopidine to prevent sub-acute stent thrombosis: a meta-analysis of randomized trials.*Am Heart J* 2004;**6**:990-7.
13. Symeonidis A, Kouraklis-Symeonidis A, Seimeni U, Galani A, Giannakoulas N, Fragopanagou E, Tiniakou M, Matsouka P, Zoumbos N. Ticlopidine-induced aplastic anemia: two new case reports, review, and meta-analysis of 55 additional cases.*Am J Hematol* 2002;71:24-32.
14. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;7:494-502.
15. Zakarija A, Bandarenko N, Pandey DK, Auerbach A, Raisch DW, Kim B, Kwaan HC, McKoy JM, Schmitt BP, Davidson CJ, Yarnold PR, Gorelick PB, Bennett CL. Clopidogrel-associated TTP: an update of pharmacovigilance efforts conducted by independent researchers, pharmaceutical suppliers, and the Food and Drug Administration. *Stroke* 2004;**35**:533-7.

Data aggiornamento ***novembre 2006*** Prossimo aggiornamento previsto ***giugno 2007***

Nota 10

- acido folico - cianocobalamina - idrossicobalamina	*La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti con:* - anemie megaloblastiche dovute a carenza di vitamina B12 e/o di folati

Background

La cianocobalamina e l'acido folico hanno un ruolo fondamentale per la crescita e la replicazione cellulare.
Il sistema emopoietico risulta particolarmente sensibile alla loro carenza in quanto presenta un elevato turn-over cellulare. Il deficit di cobalamina e/o acido folico rappresenta la causa della maggior parte delle anemie megaloblastiche. In questi casi, l'approccio terapeutico è rappresentato dalla terapia sostitutiva.

Evidenze disponibili

Il deficit di cobalamina può essere dovuto a malassorbimento causato ad esempio da un'insufficiente produzione di fattore intrinseco o da malattie dell'ileo terminale. L'anemia perniciosa è considerata la causa più comune di deficit di cobalamina ed è dovuta all'assenza del fattore intrinseco provocata da atrofia della mucosa gastrica o da distruzione autoimmunitaria delle cellule parietali. Il deficit di acido folico può essere dovuto ad un apporto insufficiente, ad aumentato fabbisogno e a malassorbimento.

Particolari avvertenze

Le formulazioni di acido folico, al dosaggio di 400 mcg, autorizzate per la profilassi primaria dei difetti dello sviluppo del tubo neurale in donne in età fertile che stanno pianificando una gravidanza, sono rimborsate dal SSN e non sono soggette a nota limitativa.

Bibliografia

1. Bender D.A. Megaloblastic anaemia in vitamin B12 deficiency. *Br J Nutr* 2003;**89**:439-41
2. Chanarin I, R Deacon, M Lumb, J Perry. Cobalamin and folate:recent developments. *JClin Pathol* 1992;**45**:277-283.
3. Kuzminski AM, DelGiacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J.Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998;**92**:1191-8.

Data aggiornamento ***novembre 2006*** Prossimo aggiornamento previsto ***novembre 2007***

Nota 11

- acido folinico e suoi analoghi	*La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:* - recupero (rescue) dopo terapia con antagonisti dell'acido diidrofolico

Background

I farmaci antagonisti dell'acido folico agiscono inibendo la deidrofolato reduttasi enzima coinvolto nel metabolismo dei folati, per questo motivo possono provocare effetti tossici a carico di cellule a divisione rapida quali il midollo osseo e l'epitelio gastro-intestinale.

Evidenze disponibili

La somministrazione di acido folinico risolve la deplezione provocata dalla somministrazione di antagonisti dell'acido folico e in particolare:
a) nelle forme orali e nelle forme iniettabili per uso ospedaliero, per contrastare la tossicità a livello del midollo emopoietico, della mucosa gastrointestinale e della cute dopo somministrazione a scopo antitumorale del metotrexato, antagonista della diidrofolato reduttasi;
b) nelle forme iniettabili per uso ospedaliero, in associazione a 5FU, per modularne l'efficacia terapeutica.

Particolari avvertenze

L'utilizzo del farmaco per altre indicazioni non ha motivazioni ai fini dell'ammissione alla rimborsabilità.

Bibliografia

1. Comella P, Massidda B, Filippelli G, Natale D, Farris A, Buzzi F, Tafuto S, Maiorino L, Palmeri S, De Lucia L, Mancarella S, Leo S, Roselli M, Lorusso V, De Cataldis G. Safety and efficacy of irinotecan plus high-dose leucovorin and intravenous bolus 5-fluorouracil for metastatic colorectal cancer: pooled analysis of two consecutive southern Italy cooperative oncology group trials. *Clin Colorectal Cancer* 2005;**5**:203-10.
2. Ferguson WS, Goorin AM.Current treatment of osteosarcoma. *Cancer Invest* 2001;**19**:292-315.
3. Goorin A, Strother D, Poplack D, Letvak LA, George M, Link M. Safety and efficacy of l-leucovorin rescue following high-dose methotrexate for osteosarcoma. *Med Pediatr Oncol* 1995;**24**:362-7.
4. Jahnke K, Korfel A, Martus P, Weller M, Herrlinger U, Schmittel A, Fischer L, Thiel E; on the behalf of the German Primary Central Nervous System Lymphoma Study Group (G-PCNSL-SG). High-dose methotrexate toxicity in elderly patients with primary central nervous system lymphoma. *Ann Oncol* 2005;**16**:445-9.
5. Sobrero A, Frassineti G, Falcone A, Dogliotti L, Rosso R, Di Costanzo F, Bruzzi P; INTACC. Adjuvant sequential methotrexate 5-fluorouracil vs 5-fluorouracil plus leucovorin in radically resected stage III and high-risk stage II colon cancer. *Br J Cancer* 2005;**92**:24-9. Erratum in: *Br J Cancer* 2005;**93**:733.

Data aggiornamento ***novembre 2006*** Prossimo aggiornamento previsto ***novembre 2007***

Nota 12

Eritropoietina e nuove preparazioni: - darbepoetina α - epoetina α - epoetina β	La nota 12 rimane in vigore fino alla pubblicazione del Piano Terapeutico AIFA, adottato con atto separato.

Nota 13

Ipolipemizzanti:	*La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:*
	- dislipidemie familiari *bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil* *atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina + ezetimibe* *omega 3 etilesteri*
Fibrati: - bezafibrato - fenofibrato - gemfibrozil Statine: - atorvastatina - fluvastatina - lovastatina - pravastatina - rosuvastatina - simvastatina - simvastatina + ezetimibe	- ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta: ▪ in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore (rischio a 10 anni $\geq$ 20% in base alle Carte di Rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità) (prevenzione primaria) ▪ in soggetti con coronaropatia documentata o pregresso ictus o arteriopatia obliterante periferica o pregresso infarto o diabete (prevenzione secondaria) *atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina + ezetimibe* ▪ in soggetti con pregresso infarto del miocardio (prevenzione secondaria) *omega 3 etilesteri*
Altri: - omega 3 etilesteri	- iperlipidemie non corrette dalla sola dieta: ▪ indotte da farmaci (immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi) ▪ in pazienti con insufficienza renale cronica *atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina + ezetimibe* *bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil* *omega 3 etilesteri*

Background

La corretta alimentazione rappresenta, assieme all'aumento dell'attività fisica ed alla sospensione del fumo, il primo provvedimento da attuare nel controllo del rischio cardiovascolare. Solo dopo tre mesi di dieta adeguatamente proposta al paziente ed eseguita in modo corretto, dopo aver escluso le cause di dislipidemia familiare o dovute ad altre patologie (ad esempio l'ipotiroidismo oppure patologie HIV correlate) si può valutare il Rischio Cardiovascolare Globale Assoluto (RCGA) e, se superiore al 20% a 10 anni, iniziare una terapia ipolipemizzante. Le correzioni delle abitudini alimentari, l'aumento dell'attività fisica insieme con la sospensione del fumo devono essere significativi, permanenti e mantenuti anche quando viene iniziata la terapia farmacologica.
L'ultima revisione della nota 13 è stata caratterizzata dall'introduzione delle carte di rischio italiane prodotte dall'Istituto Superiore di Sanità all'interno del Progetto Cuore (www.cuore.iss.it). Nelle carte di rischio italiane si fa riferimento al RCGA stimato a 10 anni sia per gli uomini che per le donne per eventi fatali e non fatali riferibili a malattia cardiovascolare maggiore (in particolare infarto del miocardio sicuro e possibile, morte coronarica, morte improvvisa, ictus e interventi di rivascolarizzazione). A questo proposito è importante ricordare che il calcolo del RCGA per la rimborsabilità delle statine in prevenzione primaria si è basato fino al 2004 su differenti carte di rischio sviluppate su popolazioni statunitensi, carte che tendevano a sovrastimare il RCGA nella nostra popolazione.

Dislipidemie familiari

Le dislipidemie familiari sono malattie su base genetica a carattere autosomico (recessivo, dominante o co-dominante a seconda della malattia) caratterizzate da elevati livelli di alcune frazioni lipidiche del sangue e da una grave e precoce insorgenza di malattia coronarica. Le dislipidemie sono state finora distinte secondo la classificazione di Frederickson,

basata sull'individuazione delle frazioni lipoproteiche aumentate. Questa classificazione è stata superata da una genotipica.
Ad oggi non sono presenti criteri internazionali consolidati per la diagnosi molecolare di alcune delle forme familiari, pertanto vengono utilizzati algoritmi diagnostici che si basano sulla combinazione di criteri biochimici, clinici ed anamnestici.
Tra le forme familiari quelle che più frequentemente si associano a cardiopatia ischemica prematura sono l'ipercolesterolemia familiare, l'iperlipidemia familiare combinata e la disbetalipoproteinemia.

Ipercolesterolemia familiare monogenica (prevalenza 1:500)
Malattia genetica in genere dovuta a mutazioni del gene che codifica il recettore delle LDL.
Per la diagnosi di queste forme, le metodiche di biologia molecolare sono specifiche intorno all'80%, per cui ai fini diagnostici esiste consenso internazionale sull'utilizzo di criteri biochimici, clinici ed anamnestici
I cardini di questi criteri, sostanzialmente condivisi da tutti gli algoritmi diagnostici proposti, includono:

- *Colesterolemia LDL superiore a 200 mg/dl*

  più

- *Trasmissione verticale della malattia, documentata dalla presenza di tale alterazione biochimica nei familiari del probando*

(in questo caso l'indagine biomolecolare praticamente sempre conferma la diagnosi)

In assenza di informazioni sul profilo lipidico dei familiari il sospetto è molto forte se insieme alla colesterolemia LDL superiore a 200 mg/dl ci sono:

- *Presenza di xantomatosi tendinea nel brobando*

  oppure

- *un'anamnesi positiva nei familiari di I grado per cardiopatia ischemica precoce (prima dei 55 anni negli uomini, prima dei 60 nelle donne) o anche se presente grave ipercolesterolemia in bambini prepuberi*

Iperlipidemia combinata familiare (prevalenza 1:100)
Espressione fenotipica collegata a molte variazioni genetiche (nello studio EUFAM se ne sono contate per 27 geni) con meccanismi fisiopatologici legati al metabolismo delle VLDL.
Eziologia non è stata ancora chiarita e i criteri diagnostici sui quali è presente un consenso sono:

- *Colesterolemia LDL superiore a 160 mg/dl e/o trigliceridemia superiore a 200 mg/dl*

  più

- *Documentazione nella stessa famiglia (I grado) di più casi di ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia (fenotipi multipli)*

  Oppure in assenza di documentazione sui familiari, la dislipidemia è *fortemente* sospetta in presenza anamnestica o clinica o strumentale di *arteriosclerosi precoce*.

E' indispensabile per la validità della diagnosi di i*perlipidemia combinata familiare:*

- *Escludere le famiglie in cui siano presenti unicamente ipercolesterolemia o ipertrigliceridemia*
- *Escludere tutte le forme di iperlipidemie secondarie (da malattie endocrine, epato-biliari, renali, da farmaci)*

Disbetalipoproteinemia familiare
Patologia molto rara che si manifesta nei soggetti portatori dell'isoforma apoE2 in modo omozigote <1:10.000.
I criteri diagnostici includono:

- *Valori di colesterolemia e trigliceridemia intorno ai 400 mg/dl per entrambi*

  più

- *Presenza di banda larga (broad β alla elettroforesi)*

La presenza di uno di questi fattori aumenta la validità della diagnosi:

- *xantomi tuberosi,*
- *xantomi striati palmari (strie giallastre nelle pieghe interdigitali o sulla superficie palmare delle mani, da considerare molto specifici).*

Avvertenza
I centri specialisti, già identificati per le certificazioni, per le iperlipidemie possono fungere da supporto per la decisione diagnostica e per la soluzione di eventuali quesiti terapeutici.

Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta

Nelle malattie cardiovascolari non è individuabile una causa unica. Sono noti diversi fattori che aumentano nella persona il rischio di sviluppare la malattia e predispongono l'organismo ad ammalarsi. I più importanti sono: abitudine al fumo di sigaretta, diabete, valori elevati della colesterolemia, valori elevati della pressione arteriosa, età e sesso e, inoltre, la scarsa attività fisica, l'obesità e la familiarità alla malattia.
L'entità del rischio che ogni persona ha di sviluppare la malattia dipende dalla combinazione dei fattori di rischio o meglio dalla combinazione dei loro livelli; il fattore più importante è l'età, pertanto il rischio aumenta con l'avanzare dell'età, ma, attraverso un sano stile di vita, è possibile mantenerlo a un livello favorevole.
La nuova nota 13 stabilisce per il trattamento ipocolesterolemizzante non un valore soglia verticale ma un valore decisionale basato sul RCGA. Per convenzione internazionale è considerato a rischio elevato un paziente con rischio ≥20% a 10 anni.
Le carte del Progetto Cuore non consentono la valutazione del rischio cardiovascolare per la popolazione con età superiore a 70 anni. Ciò anche in assenza di una serie di studi specificatamente dedicati a questa fascia di età. Per tale motivo si ritiene che in questi casi la valutazione del rischio debba essere lasciata alla valutazione del singolo medico che terrà conto delle comorbidità.

Iperlipidemie non corrette dalla sola dieta

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte dei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC). La National Kidney Foundation, nello stabilire le Linee Guida per il trattamento dell'IRC, ritiene che l'incidenza di danno aterosclerotico in pazienti con IRC sia superiore a quella della popolazione generale. Per tale motivo richiede un accurato controllo dei fattori di rischio, tra cui la dislipidemia.
Per pazienti adulti con IRC in stadio 5 (GRF<15ml/min o trattamento sostitutivo della funzione renale) il trattamento farmacologico delle dislipidemie è indicato, nel caso di insuccesso di dieta e cambiamento di abitudini di vita, per livelli di trigliceridi ≥500 mg/dL con fibrati, per livelli di LDL-C≥ 130 mg/dL con statine a basse dosi e per livelli di LDL-C<100 mg/dL, trigliceridi ≥200 mg/dL e colesterolo non HDL (tot C meno HDL-C) ≥ 130 mg/dL.
Le statine sembrano efficaci nella prevenzione di eventi vascolari in pazienti vasculopatici e con moderata IRC e sono in grado di rallentare la progressione della malattia renale. Viene raccomandata la riduzione del dosaggio in funzione del filtrato glomerulare.

Nei pazienti con infezione da HIV, a seguito dell'introduzione della HAART (terapia antiretrovirale di combinazione ad alta efficacia), è frequente l'insorgenza di dislipidemia indotta dai farmaci antiretrovirali che, nel tempo, può contribuire ad un aumento dell'incidenza di eventi cardio-vascolari, sviluppabili anche in giovane età.
Da studi di coorte prospettici, se pur non tutti concordi, emerge un rischio relativo di eventi ischemici vascolari pari a circa 1.25 per anno con incremento progressivo e proporzionale alla durata di esposizione alla terapia antiretrovirale. La prevalenza di dislipidemia nei pazienti HIV positivi è variabile in rapporto al tipo di terapia antiretrovirale, comunque è intorno al 25% per la colesterolemia e oltre il 30% per l'ipertrigliceridemia.
Alla luce di questi dati, nella pratica clinica l'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con infezione da HIV in trattamento antiretrovirale si è reso necessario, laddove la riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare "modificabili" non si riveli sufficiente a mantenere i valori di colesterolemia e trigliceridemia entro i limiti consigliati dalla Carta del Rischio Cardiovascolare dell'ISS e laddove, per motivi clinici e/o virologici, non sia sostituibile la terapia antiretrovirale in atto.

Evidenze disponibili

Vengono considerati a rischio elevato i soggetti che, in base alla combinazione dei 6 principali fattori (età, sesso, diabete, fumo, valori di pressione arteriosa e di colesterolemia), abbiano un rischio uguale o maggiore del 20% di sviluppare un evento cardiovascolare nei successivi 10 anni. Tale rischio può essere stimato utilizzando la carta del rischio cardiovascolare elaborata dall'Istituto Superiore di Sanità. In alternativa è possibile utilizzare l'algoritmo elettronico cuore.exe dell'Istituito Superiore di Sanità, scaricabile gratuitamente dal sito del Progetto Cuore, (www.cuore.iss.it). Tale algoritmo è puntuale e considera in aggiunta ai sei fattori della carta la HDL-colesterolemia e la terapia antipertensiva.
Starà al giudizio del medico modulare verso il basso la stima del rischio nei pazienti ipercolesterolemici nei quali è già in atto un controllo farmacologico o non farmacologico di altri fattori di rischio (obesità, ipertensione, diabete). In tali

casi, il medico potrà decidere quale o quali trattamenti farmacologici privilegiare, anche in base ai livelli dei diversi fattori considerati, non essendo proponibile assumere medicine per ognuno di essi.

Particolari avvertenze

L'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale. Lo stesso, comunque, va inserito in un contesto più generale di controllo degli stili di vita (alimentazione, fumo, attività fisica, etc.).
La strategia terapeutica (incluso l'impiego delle statine) va definita, in prevenzione primaria, in base alla valutazione del rischio cardiovascolare globale e non di ogni singolo fattore di rischio, facendo riferimento alle Carte di Rischio Cardiovascolare elaborate dall'Istituto Superiore di Sanità all'interno del Progetto Cuore (www.cuore.iss.it). Le Carte del Rischio dell'ISS saranno sottoposte a continua verifica ed aggiornamento e sono collegate con un progetto di ricerca denominato RiACE (Rischio Assoluto Cardiovascolare-Epidemiologia) promosso e finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), per verificare nella pratica assistenziale della Medicina Generale la trasferibilità, l'applicabilità, i carichi assistenziali e gli esiti della prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria.

Bibliografia

1. Anderson JW. Diet first, then medication for hypercholesterolemia. JAMA. 2003;**290**:531-3.
2. Arner P. Is familial combined hyperlipidaemia a genetic disorder of adipose tissue? *Curr Opin Lipidol.*1997;**8**:89–94.
3. Austin MA, Brunzell JD, Fitch WL, Krauss RM. Inheritance of low density lipoprotein subclass patterns in familial combined hyperlipidemia. *Arteriosclerosis* 1990;**10**:520–530.
4. Austin MA, Horowitz H, Wijsman E, Krauss RM, Brunzell J. Bimodality of plasma apolipoprotein B levels in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1992;**92**:67–77.
5. Babirak SP, Brown BG, Brunzell JD. Familial combined hyperlipidemia and abnormal lipoprotein lipase. *Arterioscler Thromb* 1992;**12**:1176–1183.
6. Brunzell JD, Albers JJ, Chait A, Grundy SM, Groszek E, McDonald GB. Plasma lipoproteins in familial combined hyperlipidemia and monogenic familial hypertriglyceridemia. *J Lipid Res* 1983;**24**:147–155.
7. Cullen P, Farren B, Scott J, Farrall M. Complex segregation analysis provides evidence for a major gene acting on serum triglyceride levels in 55 British families with familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1994;**14**:1233–1249.
8. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro, DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr, for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; **279**: 1615-22.
9. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001;**285**:2486-2497.
10. GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico). Dietary supplementation with n-3polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;**354**:447-455.
11. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973;**52**:1544-1568
12. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; **339**: 229-34.
13. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-convertingenzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med 2000*; **342**: 145-53.
14. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals: a randomised placebo-controlled trial." *Lancet* 2002; **360**: 7-22
15. Il Progetto CUORE – Studi longitudinali. *Ital Heart J* 2004; **5**: 94S-101S
16. Kissebah AH, Alfarsi S, Evans DJ. Low density lipoprotein metabolism in familial combined hyperlipidemia: mechanism of the multiple lipoprotein phenotypic expression. *Arteriosclerosis* 1984;**4**:614–624.
17. L. Palmieri, C. Donfrancesco, S. Giampaoli et al. Favorable cardiovascular risk profile and 10-year coronary heart disease incidence in women and men: results from the Progetto CUORE. *Europ J Cardiov Prev* 2006; **13**:562-570
18. L. Palmieri, S. Panico, D. Vanuzzo et al. per il Gruppo di ricerca del Progetto CUORE. La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: il punteggio individuale del Progetto CUORE. *Ann Ist Sup Sanità* 2004; 40(4).
19. M. Ferrario, P. Chiodini, L.E. Chambless et al. for the CUORE Project Research Group. Prediction of coronary events in a low incidence population. Assessing accuracy of the CUORE Cohort Study prediction equation. *Int J Epidemiol* 2005;**19**:1-9

20. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A, for the OASIS Registry Investigators. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; **102**: 1014-9.
21. National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. NIH Publication No. 02-5215 September 2002; VII-1.
22. National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. NIH Publication No. 02-5215 September 2002; II-50.
23. Pajukanta P, Terwilliger JD, Perola M, Hiekkalinna T, Nuotio I, Ellonen P, Parkkonen M, Hartiala J, Ylitalo K, Pihlajamaki J, Porkka K, Laakso M, Viikari J, Ehnholm C, Taskinen MR, Peltonen L. Genomewide scan for familial combined hyperlipidemia genes in Finnish families, suggesting multiple susceptibility loci influencing triglyceride, cholesterol, and apolipoprotein B levels. *Am J Hum Genet* 1999;**64**:1453–1463.
24. Porkka KV, Nuotio I, Pajukanta P, Ehnholm C, Suurinkeroinen L, Syvanne M, Lehtimaki T, Lahdenkari AT, Lahdenpera S, Ylitalo K, Antikainen M, Perola M, Raitakari OT, Kovanen P, Viikari JS, Peltonen L, Taskinen MR. Phenotype expression in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1997;**133**:245–253.
25. Prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari. *Bollettino di Informazione sui Farmaci* 2004;**1**:19-23.
26. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J, for the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; **341**: 410-8.
27. S. Giampaoli, L. Palmieri, S. Panico et al. Favorable cardiovascular risk profile (Low Risk) and 10-year stroke incidence in women and men: findings on 12 Italian population samples. *Am J Epid* 2006; **163**: 893-902
28. Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, Braunwald E, Cobbe S, Hawkins CM, Keech A, Packard C, Simes J, Byington R, Furberg CD, for the Prospective Pravastatin Pooling Project Investigators Group. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation* 2000; **102**: 1893-900.
29. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; **344**: 1383-9.
30. Sever PS, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2003; **361:**1149-1158.
31. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;**333**: 1301-7
32. Suviolahti E, Lilja HE, Pajukanta P. Unraveling the complex genetics of familial combined hyperlipidemia. *Ann Med* 2006;**385**:337-51.
33. Venkatesan S, Cullen P, Pacy P, Halliday D, Scott J. Stable isotopes show a direct relation between VLDL apoB overproduction and serum triglyceride levels and indicate a metabolically and biochemically coherent basis for familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1993;**13**:1110–1118.

Data aggiornamento ***novembre 2006*** Prossimo aggiornamento previsto ***giugno 2007***

Nota 15

- Albumina umana	*La prescrizione a carico del SSN, s u diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie, è limitata alle seguenti condizioni:* - dopo paracentesi evacuativa a largo volume nella cirrosi epatica - grave ritenzione idrosalina nella cirrosi ascitica, nella sindrome nefrosica o nelle sindromi da malassorbimento (ad es. intestino corto post-chirurgico o da proteino-dispersione), non responsiva a un trattamento diuretico appropriato, specie se associata ad ipoalbuminemia ed in particolare a segni clinici di ipovolemia

Background

Il trattamento con albumina ha indicazioni non frequenti ed è spesso soggetto ad uso incongruo, sia in ospedale sia nella pratica extraospedaliera. Come documentato dalle evidenze riportate nel testo che segue, l'ipoalbuminemia di per sé non è un'indicazione all'infusione di albumina. L'uso di albumina o di altri colloidi in pazienti in condizioni critiche associate o no a ipovolemia non è preferibile all'uso di soluzioni di cristalloidi. Le soluzioni concentrate di albumina hanno specifiche indicazioni nella cirrosi, rappresentate dalla protezione della funzione renale post-paracentesi e nella peritonite batterica spontanea.

Evidenze disponibili

Secondo linee guida non recenti elaborate da una *Consensus Conference*, l'albumina può trovare indicazione in pazienti in condizioni critiche con ipovolemia, ustioni estese o ipoalbuminemia. Più recentemente sono state pubblicate 3 meta-analisi relative all'impiego terapeutico dell'albumina: non vi sono evidenze che l'albumina riduca la mortalità in pazienti in condizioni particolarmente critiche.
La prima e la seconda (quest'ultima è un aggiornamento della prima), rispettivamente di 23 e 32 *trial*, hanno esaminato gli effetti dell'albumina in pazienti in condizioni critiche e con ipovolemia, ustioni o ipoalbuminemia. La prima meta-analisi mostra una mortalità più alta nei pazienti trattati con albumina che in quelli trattati con soluzioni di cristalloidi sia nei pazienti con ipovolemia, che in quelli con ustioni o con ipoalbuminemia. I risultati della seconda metanalisi non mostrano evidenze tali per cui l'albumina, nella stessa tipologia di pazienti, possa ridurre la mortalità: secondo questo aggiornamento, nei pazienti con ustioni è confermato che l'uso di albumina possa aumentare il rischio di morte, mentre nei pazienti con ipovolemia o con ipoalbuminemia il rischio aumenta ma non è stastisticamente significativo (RR = 1,01; IC 95%: 0,92 – 1,10 per gli ipovolemici e RR = 1,38; IC 95%: 0,94 – 2,03 per i pazienti con ipoalbuminemia).
I risultati della prima di queste due meta-analisi furono esaminati da un gruppo di esperti, riunito dal *Committee on Safety of Medicines* inglese, il quale concluse che non erano presenti sufficienti evidenze per ritirare l'albumina dal mercato, raccomandando tuttavia prudenza e, in particolare, la sorveglianza per eventuale sovraccarico circolatorio nell'eventuale uso dell'albumina in queste condizioni.
La terza meta-analisi. ha esaminato separatamente i *trial* sull'uso di albumina in differenti condizioni. I risultati evidenziano che l'aumento del rischio di mortalità correlato all'uso di albumina in pazienti gravi è probabilmente basso; i dati mostrano una tendenza, anche se non significativa, all'aumento di mortalità dopo trattamento con albumina nei pazienti chirurgici o traumatizzati (RR = 1,12; IC 95%: 0,85-1,46), negli ustionati (RR = 1,76; IC 95%: 0,97-3,17), e nei pazienti con ipoalbuminemia (RR = 1,59; IC 95%: 0,91-2,78).
Risultati sovrapponibili di effetti sfavorevoli dell'albumina si ritrovano in altre due revisioni sistematiche, che esaminavano i *trial* sull'uso di albumina o di altri colloidi. Anche una recente metanalisi non ha evidenziato un minor rischio di morte associato all'uso di colloidi versus cristalloidi nei pazienti critici.
Di maggior interesse per la pratica extraospedaliera è l'eventuale impiego di albumina nella cirrosi e nelle sindromi nefrosiche. Nella cirrosi è generalmente ammesso, con qualche riserva, un effetto favorevole dell'albumina dopo paracentesi evacuativa; più recentemente è stato riportato un effetto favorevole significativo di quantità molto alte di albumina sulla mortalità nella peritonite batterica spontanea (SBP, dall'inglese *Spontaneous Bacterial Peritonitis*), che rappresenta una severa e frequente complicazione nei pazienti cirrotici con ascite. Limiti del trial sono la mancanza di cecità, e di un dose finding che spieghi la scelta di dosi così elevate di albumina. In entrambi i casi l'effetto sembra mediato attraverso la protezione della funzione renale.
Uno schema di trattamento multifasico non usuale, studiato in un *trial*, ha mostrato un debole effetto favorevole di brevi cicli di albumina nei pazienti con grave ritenzione idrosalina non responsiva al trattamento diuretico; nello stesso *trial*, però, trattamenti prolungati non miglioravano la sopravvivenza né riducevano significativamente le complicanze. Nella meta-analisi di Wilkes e Navickis sono inclusi quattro *trial* sull'uso di albumina nella cirrosi, esaminati separatamente da quelli condotti in altra patologia. Fra i quattro *trial* sono compresi i due sopracitati. Il risultato della meta-analisi dei quattro trial non è significativo (RR = 0,93; IC 95%: 0,67-1,28); è significativo l'aumento di sopravvivenza nel trial condotto nella SBP, mentre il risultato puntiforme degli altri tre trial è sul versante dell'aumento di mortalità, con

intervallo di confidenza che attraversa la linea di equivalenza. Un trial recente dimostrerebbe un aumento di sopravvivenza in pazienti trattati long term con infusioni (25g/settimana nel primo anno, 25g/ogni due settimane nel secondo anno). Tuttavia, i risultati negativi degli studi precedenti e riserve metodologiche di questo studio più recente (p. es: 10 anni per reclutare 100 pazienti consecutivi con cirrosi; sovrapposizione dei 10 anni di reclutamento con i 4 anni di reclutamento di un precedente trial dello stesso gruppo, senza che sia chiaro il rapporto fra i due trial; paracentesi non associate ad infusioni di albumina; analisi per protocol, senza indicazione di withdrawal o cambiamenti di gruppo; non cecità e non indicazione di cecità degli sperimentatori che hanno condotto le analisi suggeriscono di attendere altri trial. Una ulteriore linea di evidenza emerge dall'esame di revisioni non sistematiche e di trattati recenti, che non citano l'impiego dell'albumina come complemento alla terapia diuretica nella cirrosi ascitica; fra queste revisioni, l'aggiornamento al maggio 2000 delle linee guida dello *University Hospital Consortium* limiterebbe l'uso dell'albumina alle paracentesi evacuative e conclude che "l'uso dell'albumina senza paracentesi dovrebbe essere evitato".
Occasionalmente, l'uso dell'albumina può apparire logico nella sindrome nefrosica o nelle condizioni di malassorbimento o proteino-dispersione intestinale, in cui l'edema massivo è associato a ipovolemia clinicamente manifesta (ipotensione, tachicardia, oliguria).

Particolari avvertenze

Il plasma e i sostituti del plasma sono spesso usati in pazienti molto gravi, in condizioni instabili. Pertanto è necessario un controllo molto accurato e la terapia idratante ed elettrolitica dovrebbe essere di continuo aggiustata in base alle condizioni del paziente.
L'albumina non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

Bibliografia

1. Choi PT, et al. Crystalloids *vs* colloid in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999;**27**:200-10.
2. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled *trial*. *BMJ* 1998;**317**:235-40.
3. Gentilini P, et al. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled *trial*. *J Hepatol* 1999;**30**:639-45.
4. Gines A, et al. Randomized *trial* comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated with paracentesis. *Gastroenterology* 1996;**111**:1002-10.
5. Gines P, et al. Ascites, hepatorenal syndrome, and spontaneous bacterial peritonitis: prevention and treatment. In: McDonald J, et al. Evidence-based gastroenterology and hepatology. BMJ Publ Group, eds. 1999:427-42.
6. Gines P, et al. Renal complications of liver disease. In: Schiff's diseases of the liver, 8th ed. Lippincott Williamds et Wilkins, 1999.
7. Robert I, Alderson P, Bunn F, Chinnoch P, Ker K, Schierhout G. Colloid versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. In: *The Cochrane Library*, issue 4. Oxford: Update Software, 2004.
8. Romanelli RG et al. Long term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial. *World J Gastroenterol* 2006;**12**:403-7.
9. Runyon BA. AASLD Practice Guidelines. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. *Hepatology* 1998;**27**:264-72.
10. SAFE Study Investigators. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ* 2006;**333**:1044-1046.
11. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomized *trials*. *BMJ* 1998;**316:**961-4.
12. Sola-Vera J, et al. Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 2003;**37**:1147-53.
13. Sort P, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;**341**:403-9.
14. The Albumin Reviewers (Alderson P et al). Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, issue 4. Oxford: Update Software, 2004.
15. University Hospital Consortium Guidelines. Technology Assessment: albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions. UHC Publications, Update May 2000, Oak Brook Illinois:35-9.
16. Vermeulen LC, et al. A paradigm for consensus. The University Hospital Consortium Guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid and crystalloid solutions. *Arch Intern Med* 1995;**155**:373-9.
17. Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. A meta-analyisis of randomized, controlled *trials*. *Ann Intern Med* 2001;**135**:149-64.
18. Woodman R. Doctors advised to take special care with human albumin. *BMJ* 1999;**318**:1643.

Data aggiornamento ***novembre 2006*** Prossimo aggiornamento previsto ***novembre 2007***

Nota 28

- medrossi-progesterone - megestrolo	*La prescrizione per la terapia antitumorale e dell'AIDS a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:* - neoplasia della mammella e carcinoma dell'endometrio - sindrome anoressia/cachessia da neoplasia maligna in fase avanzata o da AIDS

Background

I progestinici megestrolo acetato, medrossiprogesterone acetato sono utilizzati come seconda e terza linea di terapia nel cancro mammario. Trovano, altresì, impiego per il trattamento dei carcinomi endometriali e renali (limitatamente al medrossiprogesterone acetato per via orale) e sono scarsamente impiegati nel cancro prostatico. Le indicazioni cancro dell'endometrio e mammario, per i due steroidi, sono sufficientemente basate su evidenze tali da permetterne il rimborso da parte del SSN. Il loro impiego nel carcinoma renale ed ancor più in quello prostatico è da valutare caso per caso e, relativamente al carcinoma renale, è limitato al medrossiprogesterone acetato per via orale.

Evidenze disponibili

Megestrolo acetato e medrossiprogesterone acetato per via orale trovano anche impiego, supportato in letteratura, nella cosiddetta sindrome anoressia/cachessia. Questa è caratterizzata da progressiva perdita di peso (>10% del peso ideale), anoressia, nausea cronica, malassorbimento, astenia, cambiamento dell'immagine corporea, impoverimento del *Performance Status*. Tale sindrome si rileva in pazienti affetti da neoplasia maligna in fase avanzata e da AIDS, fino all'80% in pazienti oncologici terminali, e rappresenta un importante fattore prognostico negativo.
Gli obiettivi maggiori dei trattamenti con progestinici riguardano, nell'anoressia/cachessia da cancro e da AIDS, il recupero ponderale, l'aumento dell'appetito e dell'introito calorico. Obiettivi secondari sono costituiti dal controllo della nausea cronica e del dolore e dal miglioramento del *Performance Status* e della qualità della vita.
Le evidenze che megestrolo acetato e medrossiprogesterone acetato sono in grado di conseguire tali obiettivi terapeutici sono mostrate da studi clinici controllati in doppio cieco e con dimensione del campione adeguata.
Vi è anche dimostrazione che l'impatto di questi trattamenti sul peso corporeo è dovuto a un aumento reale della massa magra e grassa, e soprattutto grassa, piuttosto che a ritenzione idrica.
Gli studi hanno infine evidenziato che il miglior effetto terapeutico si ottiene con dosaggi di medrossiprogesterone acetato di 500-1.000 mg/die e di megestrolo acetato di 160-320 mg/die per via orale.
Gli effetti in pazienti con carcinomi gastrointestinali non sembrano molto favorevoli.
Effetti antianoressici e di incremento sul peso corporeo sono stati rilevati anche nella fibrosi cistica.

Bibliografia

1. Loprinzi CL, et al. Body-composition changes in patients who gain weight while receiving megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1993;**11**:152-4.
2. McMillan DC, et al. A prospective randomised study of megestrol acetate and ibuprofen in gastrointestinal cancer patients with weight loss. *Br J Cancer* 1999;**79**:495-500.
3. Nasr SZ, et al. Treatment of anorexia and weight loss megestrol acetate in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmol* 1999;**28**:380-2.
4. Nemechek PM, et al. Treatment guidelines for HIV-associated wasting. *Proc Mayo Clin* 2000;**75**:386-94.
5. Simons JP, et al. The effect of medroxiprogesterone acetate on appetite, weigh loss and quality of life in advanced stage non-hormone-sensitive cancer. A placebo controlled multicenter study. *J Clin Oncol* 1996;**14**:1077-84.
6. Tehekmeydan NS, et al. Megestrol acetate in cancer anorexia and weight loss. *Cancer* 1992;**5**:1268-74.
7. Von Roenn JH, et al. Megstrol acetate in patients with AIDS-related cachexia. *Ann Int Med* 1994;**6**:693-9.

Data aggiornamento *novembre 2006* **Prossimo aggiornamento previsto** *novembre 2007*

Nota 30 e 30 BIS

Fattori di crescita dei leucociti: - filgrastim - lenograstim - molgramostim - pegfilgrastim	Le note 30 e 30 bis rimangono in vigore fino alla pubblicazione del Piano Terapeutico AIFA, adottato con atto separato.

Nota 31

Sedativi della tosse: - diidrocodeina - diidrocodeina + acido benzoico - levodropropizina	*La prescrizione a carico del SSN è limitata alla seguente condizione:* - tosse persistente non produttiva nelle gravi pneumopatie croniche e nelle neoplasie polmonari primitive o secondarie

Background

La diidrocodeina è un antitussivo ad azione centrale che inibisce la frequenza e l'intensità degli impulsi della tosse. Il sito d'azione della diidrocodeina sembra sia localizzato nel centro bulbare della tosse nel sistema nervoso centrale, mentre la levodropropizina è considerata un farmaco ad azione periferica.

Evidenze disponibili

Secondo uno studio randomizzato in doppio cieco della durata di 7 giorni coinvolgente 140 pazienti, la diidrocodeina e la levodropropizina hanno mostrato un'efficacia simile nel ridurre la tosse persistente non produttiva in pazienti con cancro al pomone primitivo o metastatico. Gli autori hanno evidenziato che entrambi i farmaci sono efficaci nel ridurre il grado di severità della tosse e che l'attività terapeutica temporale dei 2 antitussivi risulta simile. Anche dal punto di vista della tollerabilità, la percentuale di effetti collaterali è stata la stessa nei 2 gruppi di pazienti, tranne che per la sonnolenza, effetto che si è manifestato maggioramente nel gruppo dei trattati con diidrocodeina (22% vs 8%).
L'efficacia antitussiva e la tollerabilità della levodropropizina sono state valutate nei bambini con tosse persistente non produttiva in uno studio che confrontava il farmaco con il suo enantiomero, la dropropizina. I due farmaci hanno mostrato un'efficacia simile, sebbene la levodropropizina risulti più sicura, visto che associata a rischio di sonnolenza diurna minore. L'efficacia del farmaco in pazienti adulti con tosse persistente non produttiva è stata valutata anche in un trial clinico randomizzato, in doppio cieco verso destrometorfano: secondo gli autori l'efficacia antitussiva dei due farmaci è simile, mentre la levodropropizina presenta un profilo di sicurezza migliore.

Particolari avvertenze

La prescrizione di sedativi per la tosse non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

Bibliografia

1. Banderali G, Riva E, Fiocchi A, Cordaro CI, Giovannini M. Efficacy and tolerability of levodropropizine and dropropizine in children with non-productive cough. *J Intern Med Res* 1995; **23**:175-83.
2. Catena E. Daffonchio L. Efficay and tolerability of levodropropizine in adult patients with non-productive cough. Comparison with dextromethorphan. *Pulm Pharmacol Ther* 1997;**10**:89-96.
3. Luporini G, Barni S, Marchi E et al. Efficacy and safety of levodropropizine and dihydrocodeine on nonproductive cough in primary and metastatic lung cancer. *Eur Respir* J 1998;**12**:97-101.

Data aggiornamento *novembre 2006* **Prossimo aggiornamento previsto** *novembre 2007*

Nota 32 e 32 BIS

Interferoni: - Interferone alfa 2 a ricombinante - Interferone alfa 2 b ricombinante - Interferone alfa-2a peghilato - Interferone alfa-2b peghilato - Interferone n-1 linfoblastoide - Interferone alfa naturale alfa-n3 (leucocitario) - Interferone alfacon-1 - lamivudina	La nota 32 e 32bis rimane in vigore fino alla pubblicazione del Piano Terapeutico AIFA, adottato con atto separato. .

Nota 36

Ormoni androgeni: - testosterone - metiltestosterone	*La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:* - ipogonadismi maschili primitivi e secondari - pubertà ritardata

Data aggiornamento ***novembre 2006*** Prossimo aggiornamento previsto ***novembre 2007***

Nota 39

<table>
<tr>
<td>Ormone della crescita
(somatotropina)</td>
<td>
La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie individuati, dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:

<u>Età evolutiva</u>
- bassa statura da deficit di GH definito dai seguenti parametri clinico-auxologici e di laboratorio:
I. a) statura < -3DS oppure statura < -2DS e velocità di crescita/anno < -1DS rispetto alla norma per età e sesso, misurata a distanza di almeno 6 mesi con le stesse modalità
oppure
b) velocità di crescita/anno < -2DS o < -1,5 DS dopo 2 anni consecutivi, anche in assenza di bassa statura; nei primi 2 anni di vita, sarà sufficiente fare riferimento alla progressiva decelerazione della velocità di crescita (la letteratura non fornisce a riguardo dati definitivi in termini di DS)
oppure
c) malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisario dimostrate a livello neuroradiologico o difetti ipofisari multipli che comportino deficit di GH accertato in base ad una delle modalità del punto b
e
II. a) risposta di GH < 10 μg/L ad almeno 2 test farmacologici eseguiti in giorni differenti
oppure
b) risposta di GH < 20 μg/L nel caso uno dei 2 test impiegati sia GHRH + arginina o GHRH + piridostigmina
oppure
c) secrezione spontanea media di GH nelle 24 ore, o quantomeno nelle 12 ore notturne < 3 μg/L in presenza di normale risposta ai test farmacologici e valori di IGF1 < -2 DS

- sindrome di Turner citogeneticamente dimostrata
- deficit staturale nell'insufficienza renale cronica
- sindrome di Prader Willi in soggetti prepuberi

<u>Età adulta</u>
- soggetti con livelli di GH allo stimolo con ipoglicemia insulinica <3μg/L o, in presenza di controindicazioni al test di ipoglicemia insulinica, con picco inadeguato di GH dopo stimoli alternativi, per:
a) ipofisectomia totale o parziale (chirurgica, da radiazioni)
b) ipopituitarismo idiopatico, post traumatico, da neoplasie sellari e parasellari
</td>
</tr>
</table>

Background

Età evolutiva
In soggetti con caratteristiche clinico-auxologiche in accordo con il punto I e con normale secrezione di GH (punto II), la terapia può essere effettuata solo se autorizzata dalla Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH.
Per il monitoraggio della prescrizione è necessario far riferimento alla prevalenza del trattamento nella popolazione compresa tra 0 e 18 anni d'età, che è stimabile, in base ai dati della letteratura scientifica internazionale degli ultimi 20 anni, in 1:2000 (tasso di esposizione al trattamento). Va, inoltre, tenuto conto che la coorte dei soggetti affetti dalle principali patologie per cui è indicata la terapia con GH è sostanzialmente stabile nel tempo e distribuita in modo omogeneo sul territorio.
Soggetti adulti con deficit di GH presentano un abbassamento della qualità di vita, una riduzione della forza muscolare, un aumento dell'adipe viscerale che, insieme ad un aumento del colesterolo circolante, costituisce un fattore di rischio per complicanze cardiovascolari.

In particolare, è stato dimostrato un chiaro aumento dei processi di aterosclerosi con netto incremento della mortalità da cause cardiovascolari. Il trattamento sostitutivo con GH biosintetico va comunque riservato solo ai rari casi nei quali vi sia un severo deficit di GH, dimostrato da un picco di risposta < 3 μg/L dopo ipoglicemia insulinica, oppure, in presenza di controindicazioni al test dell'ipoglicemia (cardiopatie, patologia del SNC, età avanzata), a seguito di un picco inadeguato di GH dopo stimoli alternativi utilizzati con limiti di normalità appropriati alla loro potenza.
Il test con GHRH + arginina viene ad oggi ritenuto l'alternativa di prima scelta e, dopo questo stimolo, un severo deficit di GH è dimostrato da un picco dei livelli circolanti di GH < 9 μg/L. Il rigoroso rispetto di tali criteri esclude la possibilità di un uso improprio o eccessivo del farmaco.

Evidenze disponibili

La nota attualmente in vigore è stata formulata circa due anni fa. Rispetto ad allora non sono stati prodotti dati scientifici tali da supportare un cambiamento del testo della nota vigente. In particolare, per quanto riguarda l'uso del GH in neonati SGA non ci sono dati tali da permettere di prendere in considerazione questa indicazione. La FDA ha ammesso l'uso del GH in bambini SGA, tuttavia la numerosità degli studi è troppo piccola per una valutazione di efficacia solida, anche utilizzando tecniche di analisi bayesiane. Inoltre il follow-up di questi pazienti è troppo breve rispetto alla storia naturale della malattia. La velocità di crescita, infatti, rappresenta un end point intermedio da cui non è possibile inferire l'outcome finale della statura. Gli studi che valutano la statura finale presentano forti carenze metodologiche. Uno studio è su 35 soggetti di cui 18 sono persi al follow up. Un altro studio arruola 114 bambini nel gruppo in trattamento e 34 in quello non trattato. L'analisi viene condotta solo su 77 trattati e su tutti i 34 non trattati: vengono esclusi dall'analisi i cattivi responders, quelli con bassa compliance, con malattie concomitanti e i trattati con GnRH analoghi. La statura finale del gruppo non trattato è -2 DS (± 0.8) e quella del gruppo trattato -1,4 DS (±1.4). La differenza tra i due gruppi non è statisticamente significativa, anche se nello studio citato il confronto non viene fatto. Giova ricordare che circa venti anni orsono venne proposta e praticata la terapia con GH in bambini "short normal" cioè di statura -2,5 DS con normale produzione di GH endogeno. Questi bambini mostravano un'aumento della velocità di crescita rispetto ai soggetti non trattati. Tuttavia la statura finale dei trattati e dei non trattati risultò essere simile una volta raggiunta la pubertà. Il GH, sostanzialmente, provocava un'espressione anticipata del potenziale di crescita geneticamente determinato.

Particolari avvertenze

L'Istituto Superiore di Sanità si farà carico della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un Registro informatizzato dell'ormone della crescita (GH). Il registro nazionale dell'ormone della crescita è uno strumento di sanità pubblica, istituito per garantire la correttezza diagnostica e l'appropriatezza d'uso dell'ormone. I Centri, accreditati dalle Regioni e dalle Province autonome per la diagnosi del deficit di GH e prescrizione della terapia sostitutiva con ormone della crescita, avranno accesso al Registro via web, mediante Userid e Password, e immetteranno i dati in tempo reale. Annualmente l'Istituto Superiore di Sanità provvederà a redigere un rapporto e ad inviarlo all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e alla Conferenza degli Assessori Regionali alla Sanità. Il monitoraggio dell'appropriatezza dell'uso dell'ormone sarà effettuato da Commissioni Regionali che avranno accesso ai dati relativi alla propria regione.

Bibliografia

1. American Association of Clinical Endocrinologist AACE clinical practice guidelines for growth hormone use in adults and children. *Endocr Pract* 1998; **4**:165-73.
2. Badaru A, Wilson DM. Alternatives to growth hormone stimulation testing in children. *Trends Endocrinol Metab* 2004;**15**:252-8.
3. Buckaway CK, et al. The IGF-I generation test revisited: A marker of the GH sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 5176-83.
4. Cappa M, Loche S. Evaluation of growth disorders in the paediatric clinic. *J Endocrinol Invest* 2003;**26**:54-63.
5. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;**83**:379-81.
6. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: Summary statement of the GH research society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 3990-3.
7. Dahlgren J, Albertsson Wikland K. Final Height in Short Children Born Small for Gestational Age Treated with Growth Hormone *Ped Research* 2005;**57**: 216-222.
8. Dattani M, Preece M.Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. *Lancet* 2004;**363**:1977-87.
9. Guidelines for the use of growth hormone in children with short stature. A report by the Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *J Pediatr* 1995;**127**:857-67.
10. Hoffman DM, et al. Diagnosis of Growth hormone deficiency in adults. *Lancet* 1994; **344**: 482-3.

11. Lissett CA, et al. How many tests are required to diagnose growth hormone (GH) deficiency in adults. *Clin Endocrinol* 1999; **51**: 551-7.
12. Maghnie M, Ghirardello S, Genovese E. Magnetic resonance imaging of the hypothalamus-pituitary unit in children suspected of hypopituitarism: who, how and when to investigate. *J Endocrinol Invest* 2004;**27**:496-509.
13. Maghnie M, Strigazzi C, Tinelli C, Autelli M, Cisternino M, Loche S, Severi F. Growth hormone (GH) deficiency (GHD) of childhood onset: reassessment of GH status and evaluation of the predictive criteria for permanent GHD in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;**84**:1324-8.
14. Pena-Almazan S.et al. Growth characteristics of congenitally GH-deficient infants from birth to one year of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 5691-4.
15. Rosilio M et al. Adult height of prepubertal short children born small for gestational age treated with GH. *Eur J End* 2005; **152**: 835-843
16. Saggese G, et al. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: towards a consensus. Ten years after the availability of recombinant human Growth Hormone Workshop held in Pisa, Italy, 27-28 March 1998. *Horm Res* 1998;**50**:320-40.
17. Sizonenko PC, Clayton PE, Cohen P, Hintz RL, Tanaka T, Laron Z. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 1: diagnosis of growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res* 200;**11**:137-65.
18. Takahashi, et al. Short stature caused by mutant growth hormone. *N Engl J Med* 1996; **334**: 432-6
19. Tanaka T, Cohen P, Clayton PE, Laron Z, Hintz RL, Sizonenko PC. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence--part 2: growth hormone treatment in growth hormone deficient children. *Growth Horm IGF Res* 2002;**12**:323-41.
20. Zadik Z, et al. The definition of a spontaneous Growth Hormone (GH) peak: studies in normally growing and GH-deficient children. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;**74**:801-5.

Data aggiornamento *novembre 2006* Prossimo aggiornamento previsto ***novembre 2007***

Nota 40

Analoghi della somatostatina: - lanreotide - octreotide	*La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:* - acromegalia - sindrome associata a tumori neuroendocrini

Background

La somatostatina e i suoi analoghi, octreotide e lanreotide, inibiscono la secrezione del "*growth-hormone*" (GH) nel 90% dei pazienti affetti da acromegalia, nei quali persista un innalzamento del GH dopo terapia chirurgica o radioterapia o in cui non sussista un'indicazione chirurgica. Tale azione si concretizza in un miglioramento della sintomatologia.

Evidenze disponibili

Non vi sono al momento dati da studi randomizzati che consiglino l'utilizzo degli analoghi della somatostatina in prima linea in alternativa ai trattamenti locoregionali.
Questi farmaci hanno azione inibente sulla produzione di molti peptidi prodotti da tumori neuroendocrini e risultano quindi efficaci nel controllo delle sindromi associate a questa patologia. Il controllo dei sintomi si può ottenere nel 70-90% dei pazienti con tumore carcinoide metastatico e nel 50-85% degli affetti da neoplasie neuroendocrine insulari.

Bibliografia

1. Lamberts S, et al. Octreotide. *N Engl J Med* 1996;**334**:246-54.
2. Moore D, Meads C, Roberts L, Song F. The effectiveness and cost-effectiveness of somatostatin analogues in the treatment of acromegaly. 2001:81. Birmingham: University of Birmingham, Department of Public Health. http://www.pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/wmhtac/pdf/Acromegaly.pdf ultimo accesso verificato il 22/11/2006.
3. Newman CB. Medical management of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;**28**:171-90.
4. Steward PM. Current therapy for acromegaly. *Trends Endocrinol Metab* 2000;**11**:128-32.
5. Tomasetti P, et al. Slow-release lanreotide treatment in endocrine gastrointestinal tumors. *Am J Gastroenterol* 1998;**93**:1468-71.

Data aggiornamento ***novembre 2006*** Prossimo aggiornamento previsto ***novembre 2007***

Nota 41

	La prescrizione a carico del SSN è limitata alla seguente condizione:
- calcitonina	- Morbo di Paget

Background
La calcitonina è un ormone ipocalcemizzante, un peptide di 32 aminoacidi, normalmente prodotto dalle cellule C della tiroide. L'azione ipocalcemica è principalmente dovuta alla potente azione inibitoria esercitata sugli osteoclasti. Questa caratteristica è efficacemente sfruttata nel trattamento dei disordini ossei come la malattia di Paget e nell'ipercalcemia.

Evidenze disponibili
Per quanto riguarda l'osteoporosi, non vi sono prove univoche di efficacia clinica in termini di riduzione di fratture. Nonostante la calcitonina produca, rispetto al placebo, un aumento della massa ossea, non sono documentate in letteratura variazioni di rilievo dell'incidenza di fratture e, comunque, l'aumento di massa ossea è minore rispetto a quello indotto dall'alendronato.
Uno studio condotto dal *Cochrane Group* per stabilire l'efficacia del trattamento con calcitonina rispetto al placebo, nei pazienti in trattamento con corticosteroidi, non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto riguarda l'aumento di massa ossea e il rischio relativo di fratture. La calcitonina può causare nausea, diarrea e flushing. Alcuni pazienti possono diventare resistenti nelle terapie a lungo termine forse a causa dello sviluppo di anticorpi neutralizzanti.

Particolari avvertenze
La prescrizione della calcitonina non è rimborsata dal SSN per le altre indicazioni autorizzate

Bibliografia

1. Cranney A, et al. Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000;**4.**
2. Downs RW Jr,, et al. Comparison of alendronate and intranasal calcitonin far treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;**85**:1783-8.
3. Gruber HE, et al. Osteoblast numbers after calcitonin therapy: a retrospectiv study of paired biopsies obtained during longterm calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2000;**66**:29-34.
4. Mincey BA, et al. Prevention and treatment of osteoporosis in women with breast cancer. *Mayo Clin Proc* 2000;**75**:821-9.
5. Muff R, et al. Formation of neutralizing antibodies during intranasal synthetic salmon calcitonin treatment of postmenopausal osteoporis. *Osteoporos Int* 1991;**1**:72-5.
6. Sexton PM, et al. Calcitonin. *Curr Med Chem* 1999;**6**:1067-93.

Data aggiornamento *novembre 2006* **Prossimo aggiornamento previsto** *novembre 2007*

Nota 42

Bifosfonati: - acido etidronico - acido clodronico	*La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni* - Morbo di Paget: *acido etidronico* - trattamento delle lesioni osteolitiche da metastasi ossee e del mieloma multiplo: *acido clodronico*

Background

I bifosfonati rallentano la formazione e la dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite. L'effetto clinico dei bifosfonati è legato alla loro capacità di inibire il riassorbimento osseo.

Evidenze disponibili

È stato anche dimostrato che il bifosfonato acido clodronico agisce non solo mediante l'inibizione dell'attività degli osteoclasti, ma anche tramite una riduzione diretta delle cellule tumorali dell'osso con meccanismi ancora da definire, sia di tipo indiretto (alterazioni del microambiente dell'osso) sia di tipo diretto (apoptosi delle cellule tumorali, oltre che degli osteoclasti).

Per quanto riguarda l'osteoporosi postmenopausale, l'etidronato, somministrato ciclicamente per via orale, non ha dimostrato nei *trial* clinici controllati risultati univoci e quindi non è da considerare di sicura efficacia rispetto a *end-point* clinici.

Particolari avvertenze

L'uso dei bifosfonati è stato associato alla comparsa di osteonecrosi della mandibola e della mascella in pazienti oncologici e con osteoporosi.

Bibliografia

1. Kyle R. The role of bisphosphonates in multiple myeloma. *Ann Intern Med* 2000;**132**:734.
2. Diel IJ, et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 1998;**339**:357.
3. Mundy Gr, et al. Bisphosphonates as anticancer drugs. *N Engl J Med* 1998;**339**:398.
4. Djulbegovic B, Wheatley K, Ross J, ClarkO, Bos G, GoldschmidtH, Cremer F, AlsinaM, Glasmacher A. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; 4
5. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis. Scientific Advisory Board Osteoporosis Society of Canada. *CMAJ* 1996;**155**:1113.
6. Ministero della Salute – AIFA. Analisi dei segnali: i bifosfonati. Bollettino d'Informazione sui Farmaci. 2006; 2:79-81.

Data aggiornamento *novembre 2006* **Prossimo aggiornamento previsto** *novembre 2007*

Nota 48

Farmaci antiulcera:	*La prescrizione a carico del SSN è limitata ai seguenti periodi di trattamento ed alle seguenti condizioni*:
Anti H2: - cimetidina - famotidina - nizatidina - ranitidina - roxatidina, Inibitori di pompa: - esomeprazolo - lansoprazolo - omeprazolo - pantoprazolo - rabeprazolo	- durata di trattamento 4 settimane (occasionalmente 6 settimane): ▪ ulcera duodenale o gastrica positive per *Helicobacter pylori* (Hp) ▪ per la prima o le prime due settimane in associazione con farmaci eradicanti l'infezione ▪ ulcera duodenale o gastrica Hp-negativa (primo episodio) ▪ malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio) - durata di trattamento prolungata, da rivalutare dopo un anno: ▪ sindrome di Zollinger-Ellison ▪ ulcera duodenale o gastrica Hp-negativa recidivante ▪ malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante)

Background

L'ulcera duodenale è associata a infezione da Hp nel 90-95% dei casi e l'ulcera gastrica nel 75-85%.
È stato dimostrato da numerosi *trial* randomizzati e da meta-analisi che l'eradicazione dell'infezione previene le recidive dell'ulcera, riducendole al 5-10% o meno.
L'eradicazione è efficace nei linfomi gastrici Hp positivi a basso grado di malignità.
Il trattamento eradicante è fortemente raccomandato nell'ulcera duodenale e nell'ulcera gastrica, e lo è con particolare enfasi nei soggetti che hanno sofferto un'emorragia da ulcera per la prevenzione di risanguinamenti.

Evidenze disponibili

Non ci sono prove convincenti di efficacia del trattamento eradicante nella dispepsia non ulcerosa. Dopo gli iniziali risultati contrastanti, infatti, almeno quattro *trial* pubblicati negli ultimi due anni hanno dato risultati concordanti che dimostrano l'inefficacia della terapia eradicante.
La malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), con o senza esofagite, ha tendenza alle recidive, che possono accentuare il danno esofageo ed esitare in metaplasia dell'epitelio a rischio di evoluzione neoplastica (esofago di Barrett). Nei soggetti oltre 45 anni, se la sintomatologia da reflusso è grave, o continua, o recidivante, è fortemente raccomandata l'endoscopia. Per il trattamento della malattia da reflusso, particolarmente se associata ad esofagite, i farmaci più efficaci sono gli inibitori di pompa protonica, che nella maggior parte dei casi sono sufficienti per somministrazione discontinua e/o a dosi ridotte. I dati disponibili sono in prevalenza negativi rispetto a un vantaggio terapeutico dell'eradicazione dell'Hp su frequenza e intensità dei disturbi da MRGE. Un piccolo *trial*, che dimostrerebbe un vantaggio dall'eradicazione nella MRGE senza esofagite grave, presenta manifeste improprietà metodologiche (es: valutazione non secondo intention to treat; ogni evidenza di vantaggio è azzerata se i dati sono reinterpretati correttamente). Nella 8ª edizione di Clinical Evidence l'eradicazione dell'Hp viene giudicata inefficace nel ridurre la frequenza di recidive della MRGE. Infine, anche il Consensus Report di Maastricht 2-2000 cita come consigliabile ("advisable") l'eradicazione dell'Hp nella MRGE solo nei soggetti che richiedano "profonda soppressione long-term della secrezione gastrica". Questa posizione sembra dettata dal timore che l'infezione da Hp associata ad acidosoppressione da inibitori di pompa protonica possa determinare gastrite atrofica, potenziale causa di carcinoma. Tuttavia, questa eventualità è stata rilevata dopo esposizione inusualmente intensa e protratta ad acido-soppressione (trattamento ininterrotto con 20-40 mg di omeprazolo/die per una durata media di 5 anni) ed è contraddetta da altri studi che impiegavano le stesse dosi di omeprazolo in soggetti con MRGE Hp-positivi e non rilevavano né atrofia gastrica né metaplasia.

Particolari avvertenze

Rimane da considerare il teorico vantaggio dell'eradicazione per prevenire l'insorgenza di carcinoma gastrico, per il quale l'infezione da Hp è solo uno dei fattori di rischio, insieme alla dieta, all'atrofia della mucosa, all'acquisizione

dell'infezione nella prima infanzia, a fattori genetici e ad altri sconosciuti; e non c'è alcun indizio che indichi una riduzione di incidenza dopo eradicazione dell'Hp.
Se la malattia da reflusso gastroesofageo è associata a infezione da Hp, l'eradicazione del batterio può essere indicata se il reflusso è associato a ulcera peptica o a gastrite cronica grave istologicamente documentata o se il controllo dei disturbi richiede trattamento ininterrotto con dosi elevate di inibitori di pompa protonica (es: omeprazolo, dosi pari o superiori a 20 mg/die).
Il trattamento eradicante va effettuato solo nei casi di dispepsia associata a presenza di ulcera gastrica o duodenale.

Bibliografia

1. Baldi F, et al. Guidelines for the diagnostic and therapeutic management of patients with gastroesophageal reflux disease. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;**30**:107-12.
2. Danesh J, Pounder RE. Eradication of Helicobacter pylori and non ulcer dyspepsia. *Lancet* 2000;**355**:766-7.
3. Davey Smith G, et al. Adverse socioeconomic conditions in childhood and cause specific adult mortality: prospective observational study. *BMJ* 1998;**316**:1631-5.
4. De Boer WA, Tytgat GNJ. Regular review. Treatment of Helicobacter pylori infection. *BMJ* 2000;**320**:31-4.
5. Delaney B, et al. Helicobacter pylori infection. In: Godlee F Ed. Clinical Evidence, 8° Edizione 2002, BMJ Publ. Group:458-9.
6. EUROGAST Study Group. An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. *Lancet* 1993;**341**:1359-62.
7. Inadomi JM, et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001;**121**:1095-100.
8. Katzka D. Gastro-esophageal reflux disease. In: Godlee F, 3 eds. Clinical Evidence. London: BMJ Publ Group, 2000:225-35.
9. Kuipers EJ, et al. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996;**334**:1018-22.
10. Lundell L, et al. (the Nordic GERD Study Group). Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. *Gastroenterology* 1999;**11**:319-26.
11. Malfertheiner P, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection – The Maastricht 2-2000 Consensus report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;**16**:167-80.
12. Moayyedi P, et al. Helicobacter pylori eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001;**121**:1120-6.
13. Moss SF, et al. Consensus statement for management of gastroesophageal reflux disease: result of a Workshop meeting at Yale University School of Medicine, Dept of Surgery, Nov 16 et 17, 1997. *J Clin Gastroenterol* 1998;**27**:6-12.
14. Parsonnet J. Helicobacter pylori in the stomach – a paradox unmasked. *N Engl J Me*d 1996;**335**:278-80.
15. Peterson WL, et al. Helicobacter pylori related disease. Guidelines for testing and treatment. *Arch Intern Med* 2000;**160**:1285-91.
16. Schwizer W, et al. Helicobacter pylori and symptomatic relapse of gastroesophageal reflux disease: a randomised controlled *trial*. *Lancet* 2001;**357**:1738-42.

Data aggiornamento ***novembre 2006*** Prossimo aggiornamento previsto ***giugno 2007***

Nota 51

Analoghi RH: - buserelina - goserelina - leuprorelina - triptorelina	*La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:* - carcinoma della prostata: *buserelina, goserelina, leuprorelina, triptorelina* - carcinoma della mammella: *goserelina, leuprorelina, triptorelina* - endometriosi: *goserelina, leuprorelina, triptorelina* - fibromi uterini non operabili: *goserelina, leuprorelina, triptorelina* - pubertà precoce: *leuprorelina, triptorelina* - trattamento prechirurgico: ▪ durata di 3 mesi: per gli interventi di miomectomia e isterectomia della paziente metrorragica ▪ durata di 1 mese: per gli interventi di ablazione endometriale e di resezione di setti endouterini pervia isteroscopica *goserelina, leuprorelina, triptorelina*

Background

Struttura: analoghi dello LHRH.
Meccanismo di azione: le dosi iniziali stimolano la produzione di FSH e LH; un trattamento prolungato determina desensibilizzazione dei recettori ipofisari e inibizione della produzione di entrambi gli ormoni gonadotropi. Funzionalmente si determina una condizione di castrazione farmacologica.

Evidenze disponibili

- Carcinoma prostatico: l'uso clinico di questi principi attivi è soprattutto connesso all'inibizione della produzione degli ormoni gonadotropi. La leuprolide in uno studio randomizzato ha mostrato gli stessi risultati ottenuti con il dietilstibestrolo (DES) in pazienti con malattia metastatica. La goserelina in diversi *trial* clinici controllati è risultata efficace quanto l'orchiectomia. La stessa evidenza si ha anche per la triptorelina, la buserelina e la leuprorelina. In genere, nella malattia avanzata, entro i primi 3 mesi di trattamento, le risposte obiettive si aggirano intorno al 50%; un ulteriore 25% mostra una stabilità di malattia, mentre il restante 25% progredisce.
- Carcinoma mammario: l'uso clinico di questi principi attivi è soprattutto connesso all'inibizione della produzione degli ormoni gonadotropi a seguito dell'induzione dello stato menopausale. Questa indicazione è ovviamente limitata alle donne in premenopausa e perimenopausa (che nel caso siano isterectomizzate abbiano un profilo ormonale conseguente) in cui l'espressione dei recettori per estrogeni e/o progesterone sia positiva o sconosciuta. Infatti, in queste condizioni i risultati terapeutici sono paragonabili o superiori a quelli della ovariectomia.
- Pubertà precoce: il limite inferiore di età per l'inizio della pubertà, ancorché non semplice da definire, può essere stabilito a 7 anni (7-13 anni) per le femmine e a 9 anni (9-13,5 anni) per i maschi. Solo la pubertà precoce di origine centrale (pubertà precoce vera o LHRH dipendente) risponde al trattamento con analoghi stabili del LHRH naturale. L'uso di analoghi del LHRH è stato raccomandato da un comitato di approvazione della FDA. I benefici della terapia per la pubertà precoce includono una completa cessazione del ciclo mestruale nelle ragazze, l'interruzione o un netto rallentamento della maturazione dei caratteri sessuali secondari, il restaurarsi di comportamenti adeguati all'età anagrafica, la prevenzione della maturazione scheletrica precoce; quest'ultimo effetto previene anche la riduzione della statura in età adulta.
- Endometriosi: la terapia con reline dell'endometriosi è di elevata efficacia. Scompaiono i dolori, si ha una rapida involuzione degli impianti nell'endometrio ed aumentano le probabilità di successo del trattamento dell'infertilità.
- Trattamento prechirurgico: il trattamento per tre mesi con reline di pazienti metrorragiche, in preparazione ad interventi chirurgici sull'utero, porta ad una netta riduzione delle formazioni fibroidi uterine ed aumenta il successo di interventi di tipo conservativo che consentono di preservare la fertilità in donne giovani.

Particolari avvertenze
La prescrizione degli analoghi RH non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

Bibliografia

1. Boepple PA, et al. Impact of sex steroids and their suppression of on skeletal growth maturation. *Am J Physiol* 1988;**255**:559-66.
2. Boepple PA, et al. Use of a potent, long-acting agonist of gonadotropinreleasing hormone (GnRH) in the treatment of precocious puberty. *Endocr Rev* 1986;7:24-33.
3. Cedar MI, et al. Treatment of endometriosis with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist plus medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1990;**75**:641-5.
4. Conn PM, Crowley WF. Gonadotropin-releasing hormone and its analogs. *Ann Rev Med* 1994;**45**:391-405.
5. Garcia-Giralt E, et al. Phase II *trial* of decapeptyl (D-TRP-6), a potent luteinizing hormone-releasing hormone analogue in untreated advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1996;**19**:455-8.
6. Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Wilson JD et al eds. Williams textbook of endocrinology. 9th ed. W. B. Saunders Company,1998:1509-625.
7. Harvey HA, et al. Medical castration produced by the GnRH leuprolide to treat metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1985;**3**:1068-72.
8. Jonat W. Luteinizing hormone-releasing hormone analogues – the rationale for adjuvant use in premenopausal women with early breast cancer. *Br J Cancer* 1998;**78** (Suppl 4):S5-8.
9. Kaisari AV, et al. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostate cancer. *Br J Urol* 1991;**67**:502-8.
10. Kienle E, Lubben G. Efficacy and safety of leuprorelin acetate depot for prostate cancer. The Gemen Leuprorelin Study Group. *Urol Int* 1996;**56** (Suppl 1):S23-30.
11. Maheux R. Treatment of uterine leiomyomata: past, present and future. *Horm Res* 1989;**32**:125-33.
12. Marini L, et al. Direct antiproliferative effect of triptorelin on human breast cancer cells. *Anticancer Res* 1994;**14**:1881-5.
13. Meldrum DR, et al. "Medina oophorectomy" using a long-acting GnRH agonist – a possible new approach to the treatment of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;**54**:1081-3.
14. Parmar H, et al. Orchiectomy versus long-acting DTrp6LHRH in advanced prostatic cancer. *Br J Urol* 1987;**59**:248-54.
15. Robustelli della Cuna FS, Robustelli della Cuna G. Ormoni antitumorali. In: Bonadonna G, Robustelli della Cuna G. Medicina Oncologica. 6° ed. 1999:633-58.
16. Sylvester RJ, et al. The importance of prognostic factors in the interpretation of two EORTC metastatic prostate cancer *trial*. European organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. *Eur Urol* 1998;**33**:134-43.
17. Taylor CW, et al. Multicenter randomized clinical *trial* of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1998;**16**:994-9.
18. The Leuprolide Study Group. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1984;**311**:1281-6.
19. Vogelzang NJ, et al. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized *trial*. *Urology* 1995;**46**:220-6.

Data aggiornamento *novembre 2006* **Prossimo aggiornamento previsto** *novembre 2007*

Nota 55

Antibiotici iniettabili per uso extra-ospedaliero:	
- cefamandolo - cefonicid - ceftezolo - cefurossima - cefmetazolo - cefotetan - cefoxitina - cefodizima - cefoperazone - cefotaxima - ceftazidima* - ceftizoxima - ceftriaxone - cefepime* - mezlocillina - piperacillina - ampicillina+ sulbactam - piperacillina+ tazobactam* - ticarcillina+ac. clavulanico* - amikacina - gentamicina - netilmicina - tobramicina	*La prescrizione carico del SSN degli antibiotici iniettabili per l'uso extra-ospedaliero, è limitata alle seguenti condizioni:* - trattamento iniettivo di infezioni gravi delle vie respiratorie, delle vie urinarie, dei tessuti molli, intra-addominali, ostetrico-ginecologiche, ossee e articolari - trattamento iniettivo delle infezioni causate da microrganismi resistenti ai più comuni antibiotici, particolarmente nei pazienti immunocompromessi

Background

Gli obiettivi della presente nota sono: 1) ottenere il successo terapeutico in caso di infezioni gravi in ambienti extra-ospedalieri, in particolare anche quando sia in causa un agente eziologico resistente ai più comuni antibiotici o nel paziente immunocompromesso; 2) limitare l'induzione di meccanismi di resistenza nei patogeni presenti in comunità.

Devono essere considerati due importanti punti:

1. le infezioni extra-ospedaliere sono suscettibili di un trattamento efficace con agenti a spettro più ristretto per via orale (ad es. infezioni di orecchio, naso e gola, sinusiti, infezioni delle basse vie respiratorie, dei tessuti molli, delle vie urinarie);
2. nel trattamento delle infezioni gravi, per massimizzare l'efficacia della terapia antibiotica, devono essere attentamente considerate le caratteristiche farmacocinetiche delle molecole presenti nella nota, utilizzando precisamente, secondo le indicazioni della scheda tecnica, dosi e numero di somministrazioni adeguate, così da ridurre il rischio di induzione di resistenze batteriche.

Evidenze disponibili

La scelta terapeutica è quasi sempre su base empirica, basata su una diagnosi eziologica presuntiva, su linee guida locali, nazionali od internazionali, ma, ove possibile, va ricercata la diagnosi microbiologica che consenta una terapia mirata.

Concettualmente possiamo suddividere i farmaci presenti nella nota in 6 gruppi.

1. Cefalosporine di II generazione (cefamandolo, cefonicid, ceftezolo, cefurossima) e cefamicine (cefmetazolo, cefotetan, cefoxitina).
2. Penicilline protette (ampicillina + sulbactam).
3. Cefalosporine di III (cefodizima, cefoperazone, cefotaxima, ceftazidima, ceftizoxima, ceftriaxone) e di IV generazione (cefepime).
4. Ureidopenicilline (mezlocillina e piperacillina).
5. Ureidopenicilline e carbossipenicilline protette (piperacillina–tazobactam e ticarcicillina–acido clavulanico).
6. Aminoglicosidi (amikacina, gentamicina, netilmicina, tobramicina).

Le prime due classi di farmaci presentano analogie di spettro antibatterico e di attività clinica in infezioni, gravi, sostenute dai più comuni germi comunitari, ma non da *Pseudomonas spp.*

Le ureidopenicilline e le cefalosporine di III e IV generazione dimostrano attività nei riguardi di gram-negativi produttori di beta-lattamasi. Alcune di queste molecole, identificabili con un asterisco, sono efficaci nei confronti di *Pseudomonas aeruginosa*. Poiché le infezioni sostenute da alcune *Enterobacteriaceae* produttrici di beta-lattamasi cosidette ad ampio spettro (ESBL) non sono più confinate solo in ambiente ospedaliero, ma sono in aumento anche in ambito territoriale extra-ospedaliero, va tenuto presente che tali molecole conferiscono alto grado di resistenza a molti antibiotici inseriti nella nota, con la eccezione di cefepime, cefotaxima, cefotetan, cefoxitina, piperacillina/tazobactam e ticarcilliana/clavulanato purché impiegate secondo posologia corretta per dosi e numero di somministrazioni. In particolare le carbossi- e le ureidopenicilline associate ad inibitori delle beta-lattamasi presentano un ampio spettro di efficacia e sono inoltre caratterizzate da una modesta tendenza all'induzione di resistenze. Per quanto riguarda gli aminoglicosidi è indicato l'impiego con β-lattamine in pazienti anziani che vivono in RSA o strutture protette, in pazienti defedati o immuno-compromessi o recentemente dimessi dall'ospedale e/o sottoposti a trattamenti con antibiotici a largo spettro.

Particolari avvertenze

Un razionale utilizzo degli antibiotici permette di preservare l'ambiente territoriale extra-ospedaliero dalla diffusione delle resistenze batteriche, mantenendolo separato da quello ospedaliero ed evitando il ricorso all'ospedalizzazione per trattare infezioni risolvibili efficacemente al domicilio del paziente. Tali farmaci non dovrebbero rappresentare, di norma, la prima scelta terapeutica, ma vanno riservati a casi selezionati, anche allo scopo di prevenire l'insorgere di ceppi resistenti sul territorio; ciò vale in particolare per gli antibiotici impiegati nei confronti di Pseudomonas aeruginosa contrassegnati da asterisco (*). Per gli aminoglicosidi in particolare è indicato l'impiego in associazione con β lattamine, in pazienti anziani che vivono in RSA o strutture protette, in pazienti defedati o immuno-compromessi o recentemente dimessi dall'ospedale e/o sottoposti a trattamenti protratti con antibiotici a largo spettro, allo scopo di potenziare o ampliare lo spettro d'azione antibatterica.

Data aggiornamento ***novembre 2006*** Prossimo aggiornamento previsto ***novembre 2007***

Nota 56

Antibiotici per continuità ospedale-territorio - Aztreonam - ertapenem - imipinem+ cilastatina - meropenem - rifabutina - teicoplanina	*La prescrizione a carico del SSN è limitata al trattamento iniziato in ambito ospedaliero ed al successivo utilizzo in ambito territoriale da parte del Medico di Medicina Generale per garantire la continuità terapeutica.* La prescrivibilità esclusiva in ambito ospedaliero è finalizzata al mantenimento dell'efficacia ed alla contemporanea prevenzione dell'insorgenza di resistenza batterica ai principi attivi. La scelta di iniziare un trattamento ospedaliero con tali farmaci dovrebbe essere riservata alle infezioni gravi e in assenza di alternative terapeutiche. Ciò non impedisce, tuttavia, dopo la diagnosi e l'inizio del trattamento, il mantenimento della continuità assistenziale ospedale-territorio a carico del SSN, ove fosse necessario proseguire la terapia a domicilio.

Background

Il problema dell'insorgenza di resistenza batterica è ormai considerato una vera emergenza sanitaria.
In considerazione dell'ampio spettro d'azione di questi antibiotici, il loro impiego dovrebbe essere limitato ai casi d'infezione gravi e in assenza di alternative terapeutiche.
L'obiettivo della nota è di conservare a tali antibiotici, con una prescrizione inizialmente ospedaliera confortata da adeguate indagini microbiologiche, la loro pienezza di azione antibatterica, evitando il più possibile l'insorgenza di resistenze.
Le motivazioni da cui ha origine la nota 56 si basano pertanto non solo sulla criticità d'uso clinico degli antimicrobici in essa compresi, ma anche su rilevanti aspetti medico-sociali a tutela della salute pubblica, per il costante aumento di resistenza verso gli antimicrobici, legato ad un impiego spesso indiscriminato e non selettivo.
La nota 56 garantisce di fatto la possibilità di proseguire, qualora necessario, a livello domiciliare ed a carico del Servizio Sanitario Nazionale, una terapia antimicrobica mirata e specifica prescritta in ambito ospedaliero, previa individuazione della patologia, assicurando in modo concreto la continuità assistenziale ospedale-territorio.

Evidenze disponibili

La nota riguarda antimicrobici di impiego selettivo in determinate affezioni critiche. In particolare:
1) farmaci a spettro antibatterico limitato (teicoplanina, rifabutina);
2) farmaci efficaci verso i soli gram-negativi "difficili", simili, nei riguardi di questi, alle cefalosporine di III e IV generazione (aztreonam);
3) carbapenemici (ertapenem, imipenem+cilastatina, meropenem) da riservare alla terapia mirata dei casi più critici.

Particolari avvertenze

La prescrizione a carico del SSN è limitata al trattamento iniziato in ambito ospedaliero ed al successivo utilizzo in ambito territoriale da parte del Medico di Medicina Generale per garantire la continuità terapeutica.

Bibliografia

1. AHFS Drug information, American Society of Health-System Pharmacists American Hospital Formulary Service, 2000. Aztreonam:226-34; Imipenem and cilastatin sodium:247-56.
2. Antimicrobial resistance. *BMJ* 1998;**317**:609-71.
3. Facts and Comparisons. St. Louis: Walters Kluwer, 2000. Aztreonam:1275-7; carbapenem:1269-75; teicoplanin KU37, rifabutin, KU 12:1389.
4. Goodman et Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Hardman JG et al, eds. 9th ed. New York: McGraw Hill, 1996:1096-7, 1146-7, 1168, 1778, 1036-40.
5. Levy SB. Multidrug resistance – a sign of the times. *N Engl J Med* 1998;**338**:1376-8.

Data aggiornamento *novembre 2006* **Prossimo aggiornamento previsto** *novembre 2007*

Nota 57

Antiemetici (antagonisti dei recettori serotoninergici) - dolasetron - granisetron - ondansetron - tropisetron	*La prescrizione a carico del SSN è limitata alla prevenzione e al trattamento di nausea e vomito indotti da:* - chemioterapia emetizzante - radioterapia emetizzante (total body irradiation e sull'addome, entro 24 h dall'ultima applicazione)

Data aggiornamento ***novembre 2006*** Prossimo aggiornamento previsto ***novembre 2007***

Nota 59

Lassativi osmotici - lattitolo - lattulosio	*La prescrizione a carico del SSN è limitata alla seguente condizione patologica:* - encefalopatia porto-sistemica in corso di cirrosi epatica

Background

Il lattulosio e il lattitolo sono disaccaridi semisintetici non assorbiti a livello gastroenterico. Producono diarrea osmotica con un basso pH fecale e prevengono la proliferazione della flora produttrice di ammonio, per cui risultano utili nel trattamento dell'encefalopatia porto sistemica.
Tale patologia è rappresentata da un danno reversibile della funzione neurologica associata a disfunzione epatica. Nonostante la frequenza con cui tale condizione si manifesta, sono ancora poco chiari i meccanismi della patogenesi; sembra comunque che sia implicato un aumento della concentrazione di ammonio e che ci possa essere un ruolo di inibizione dei neurotrasmettitori attraverso i recettori dell'acido gamma-aminobitirrico (GABA) a livello del sistema nervoso centrale (SNC) e modificazioni nei neurotrasmettitori centrali e aminoacidi circolanti.
Le terapie ad oggi disponibili si basano su diverse ipotesi. Sono comunque presenti pochi studi dai quali derivare i dati di efficacia.
Nel 60-80% dei pazienti con encefalopatica epatica si riscontrata un aumento dei livelli di ammonio e la terapia, volta alla riduzione dei livelli di ammonio circolante, porta ad una risoluzione dell'encefalopatia. Il razionale del trattamento a base di lattulosio e lattitolo è dovuto all'assenza di uno specifico enzima disaccaridasi sulla membrana dei microvilli degli enterociti nel piccolo intestino, permettendo così l'entrata dei disaccaridi nel colon. Qui il lattulosio e il lattitolo sono catabolizzati dalla flora batterica ad acidi grassi a catena corta, che abbassano il pH intorno a 5. La riduzione del pH favorisce la formazione dello ione ammonio $NH4+$ da $NH3$, ione non assorbibile, intrappolando $NH3$ nel colon e riducendo effettivamente la produzione di ammonio nel plasma. Vi sono comunque anche altri meccanismi coinvolti che sembrano contribuire all'efficacia clinica di lattulosio e lattitolo.

Evidenze disponibili

Ad oggi sono disponibili pochi studi che dimostrino l'efficacia terapeutica di lattulosio e lattitolo. Una revisione sistematica, effettuata con l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza dei disaccaridi semisintetici nei pazienti con encefalopatia epatica, verso placebo o nessun tipo di intervento o antibiotici, ha evidenziato che il lattulosio ed il lattitolo sono più efficaci del placebo nel migliore l'encefalopatia porto-sistemica (RR = 0,62 – in termini di nessun miglioramento - IC 95%: 0,46-0,84); dalla stessa revisione non appare un beneficio significativo dei disaccaridi semisintetici in termini di riduzione di mortalità. Gli autori dell'analisi sottolineano che l'effetto evidenziato potrebbe essere inficiato da *bias*, considerando la scarsa qualità metodologica dei trial inclusi nella revisione. Infatti limitando l'analisi ai soli studi di elevata qualità metodologica, non emerge una maggiore efficacia dei disaccaridi nei confronti del placebo in termini di rischio di non miglioramento della patologia (RR = 0,92; IC 95%: 0,92-2,04); inoltre il lattulosio ed il lattitolo sembrerebbero anche meno efficaci rispetto agli antibiotici in termini di diminuzione del rischio di non miglioramento della patologia (RR = 1,24 IC 95%: 1,02 – 1,50). Gli autori concludono che la revisione non abbia sufficiente potenza per dimostrare un miglior effetto terapeutico dei disaccaridi.
Alcuni *clinical trials* e due metanalisi suggeriscono che il lattitolo sia efficace quanto il lattulosio, per quanto abbia una maggiore palpabilità e meno effetti collaterali. Nei pazienti con deficienza di lattasi, il lattosio non metabolizzato ha la maggior parte degli effetti dei disaccaridi semisintetici nel colon ed è più economico.

Particolari avvertenze

La terapia con disaccaridi semisinteci è generalmente ben tollerata; i principali effetti collaterali consistono in crampi, diarrea e flautolenza.
La prescrizione non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

Bibliografia

1. Als-Nielsen, B, Gluud, L, Gluud, C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev 2*004 Issue **2**; 2:CD003044.
2. Blanc, P, Daures, JP, Rouillon, JM, et al. Lactitol or lactulose in the treatment of chronic hepatic encephalopathy: Results of a meta-analysis. *Hepatology* 1992;**15**:222.
3. Camma, C, Fiorello, F, Tine, F, et al. Lactitol in treatment of chronic hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 1993; **38**:916.
4. Ferenci, P, Herneth, A, Steindl, P. Newer approaches to treatment of hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996; **16**:329.

5. Morgan, MY, Hawley, KE. Lactitol vs lactulose in the treatment of acute hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: A double blind, randomized trial. *Hepatology* 1987; 7:1278.
6. Mortensen, PB, Holtug, K, Bonnen, H, Clausen, MR. The degradation of amino acids, proteins, and blood to short-chain fatty acids in colon is prevented by lactulose. *Gastroenterology* 1990; *98*:353.
7. Mortensen, PB. The effect of oral-administered lactulose on colonic nitrogen metabolism and excretion. *Hepatology* 1992; **16**:1350.
8. Riggio, O, Varriale, M, Testore, GP, et al. Effect of lactitol and lactulose administration on the fecal flora in cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12:433.
9. Uribe-Esquivel, M, Moran, S, Poo, JL, Munoz, RM. In vitro and in vivo lactose and lactulose effects on colonic fermentation and portal-systemic encephalopathy parameters. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1997; **222**:49.

Data aggiornamento: ***novembre 2006*** Prossimo aggiornamento previsto: ***novembre 2007***

Nota 65

Farmaci per la Sclerosi Multipla - glatiramer acetato - interferoni β-1a e β-1b ricombinanti	*La prescrizione e la dispensazione a carico del SSN da parte di centri specializzati, Universitari o delle aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:* - per i pazienti con Sclerosi Multipla recidivante-remittente e punteggio di invalidità da 1 a 5,5 all'EDSS di Kurtzke (Kurtzke Expanded Disability Status Scale): *glatiramer acetato; interferone β-1a ricombinante;interferone β-1b ricombinante* - per i pazienti con Sclerosi Multipla secondariamente progressiva e punteggio di invalidità da 3 a 6,5 all'EDSS di Kurtzke e almeno 2 ricadute o 1 punto di incremento all'EDSS nei 2 anni precedenti: *interferone β-1b ricombinante*

Background

La sclerosi multipla rappresenta una mallattia altamente imprevedibile, sia per decorso clinico sia per prognosi, ed è caratterizzata da un corredo sintomatologico altamente proteiforme. Caratteristica fondamentale di questa malattia è l'estrema variabilità focale, temporale e spaziale con cui essa si manifesta e, a causa di qusta estrema variabilità, nella gestione dei pazienti con sclerosi multipla risulta molto importante una esatta valutazione dello stato clinico al momento della visita per valutare l'eventuale presenza di una riacutizzazione, o per valutare l'eventuale progressione di malattia. Nella sua forma più tipica,la forma recidivante-remittente, la sclerosi multipla si presenta con attacchi clinici acuti seguiti da regressione sintomatologica totale o parziale e da un periodo intercorrente tra un attacco ed un altro che non manifesta alcune progressione della disabilità. Circa l'80% delle forme clessiche a riacutizzazioni e remissioni progredisce in un tempo variabile, nella forma secondariamente progressiva, caratterizzata da riacutizzazioni associate ad un decorso progressivo.

Il trattamento mira a ridurre la frequenza delle ricadute e a rallentare il decorso clinico della malattia. Trattandosi di una patologia infiammatoria su base autoimmunitaria, si utilizzano farmaci immunomodulatori in quanto riducono l'intensità con il quale il sistema immunitario attacca il sistema nervoso.

L'IFN beta-1a e beta-1b hanno proprietà antivirale e immunomodulatorie. Essi sopprimono la proliferazione dei linfociti T, inibiscono la loro migrazione dalla periferia verso il sistema nervoso centrale e spostano il profilo delle citochine da un tipo pro- a uno antinfiammatorio. L'IFN beta-1a è indicato nel trattamento della forma recidivante-remittente allo scopo di ridurre la frequenza delle esacerbazioni, mentre non sono conclusivi i risultati del trattamento sulla progressione dei sintomi.

Evidenze disponibili

Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia dell' IFN beta-1b nella sclerosi multipla recidivante-remittente nella quale è il trattamento di prima scelta, e in parte, nella sclerosi multipla secondariamente progressiva, nella quale immagini di Risonanza Magnetica mostrano una riduzione nel numero di nuove lesioni

Glatiramer acetato è una sequenza polipeptidica casuale composta da 4 aminoacidi., la cui sequenza assomiglia a quella della proteina basica della mielina, uno dei principali bersagli contro cui è diretta la risposta immunitaria alla base della sclerosi multipla. Il farmaco avrebbe quindi un'azione di tipo competitivo: funzione da falso bersaglio, distraendo il sistema immunitariodalle strutture endogene. In numerosi studi clinici la somministrazione di glatiramer ha significativamente ridotto la frequenza di ricadute di circa il 30% e il numero di lesioni visibili alla Risonanza Magnetica.

Particolari avvertenze

L'opportunità di monitorare la prescrizione e la dispensazione (sempre riservata ai centri autorizzati), attraverso schede *ad hoc* opportunamente adattate per forma clinica di sclerosi multipla e per tipo di farmaco, sarà valutata a livello delle singole Regioni.

Bibliografia

1. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS, et al: European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; **49**: 290-297.
2. Filippini G, Munari L, Incorvaia B, et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet* 2003;**361**:545-552.
3. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, et al: Glatiramer acetate treatment in relapsing-remitting MS: quantitative MR assessment. *Neurology* 2000; **54**:813-817.
4. Hafler, D.A. Multiple sclerosis. *J. Clin. Invest* 2004; **113**:788-794.
5. Miller DH, Molyneux PD, Barker GJ, et al: Effect of interferon-beta 1b on magnetic resonance imaging outcomes in secondary progressive multiple sclerosis: results of a European multicenter, randomized, double-blind, placebo-contrlled trial. *Ann Neurol* 1999; **46**:850-859.
6. Steinman, L. Immune therapy for autoimmune disease. *Science* 2004;**305**:212-216.

Data aggiornamento ***novembre 2006*** Prossimo aggiornamento previsto ***novembre 2007***

Nota 66

FANS non selettivi* COXIB**	*La prescrizione dei farmaci antiinfiammatori non steroidei a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni patologiche:* - artropatie su base connettivitica - osteoartrosi in fase algica o infiammatoria - dolore neoplastico - attacco acuto di gotta

* aceclofenac; acetametacina; acido mefenamico; acido tiaprofenico; amtolmetina; cinnoxicam; dexibuprofene; diclofenac; diclofenac + misoprostolo; fentiazac; flurbiprofene; furprofene; ibuprofene; indometacina; ketoprofene; lornoxicam; meloxicam; nabumetone; naprossene; nimesulide; oxaprozina; piroxicam; proglumetacina; sulindac; tenoxicam.
** celecoxib; etoricoxib

Background

In dosi singole, i FANS hanno attività analgesica paragonabile a quella del paracetamolo. In dosi adeguate e per somministrazioni ripetute hanno effetto analgesico protratto e attività antinfiammatoria, proprietà che li rendono particolarmente efficaci per il dolore continuo associato a flogosi.
Gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 hanno un'azione simile a quella dei FANS non selettivi come diclofenac e naproxene e ne condividono gli effetti indesiderati.
Tra gli inibitori selettivi della ciclossigenasi, celecoxib è registrato in Italia per il trattamento sintomatico dell'artrosi e dell'artrite reumatoide. Il rofecoxib, in precedenza autorizzato per il trattamento sintomatico dell'artrosi e dell'artrite reumatoide, è stato ritirato dal commercio a livello mondiale a causa di un aumento del rischio di eventi gravi cardiovascolari e trombotici (tra cui infarto del miocardio e ictus). L'etoricoxib è registrato per il trattamento sintomatico di artrosi, artrite reumatoide, disturbi muscoloscheletrici cronici, gotta acuta, dismenorrea e odontalgie.
Il valdecoxib che era registrato in Italia per il trattamento sintomatico dell'artrosi, dell'artrite reumatoide e della dismenorrea è stato successivamente ritirato dal commercio in tutta Europa a causa di un aumentato rischio di eventi trombotici vascolari (infarto) e di reazioni avverse cutanee gravi.

Evidenze disponibili

FANS

I FANS sono gravati da una incidenza di effetti gastrointestinali sfavorevoli (ulcera peptica e sue complicanze: emorragie, perforazione, ostruzione). Il rischio di ospedalizzazione per una complicanza grave e potenzialmente fatale è stimato fra l'1 e il 2% per anno. Questa incidenza aumenta nei soggetti a rischio, come specificato nella nota 1. Per questo motivo uno dei FANS in nota associa come gastroprotettore il misoprostolo e, pertanto, va riservato ai pazienti a rischio. I FANS possono inoltre ridurre l'efficacia degli antipertensivi e dei diuretici, e, in soggetti predisposti e in associazione con altri farmaci nefrolesivi, determinare o aggravare insufficienza renale.

COXIB

Due sono gli studi clinici fondamentali che hanno esaminato comparativamente efficacia e tollerabilità dei primi due COXIB: lo studio CLASS, che ha comparato il celecoxib con ibuprofen e diclofenac, e lo studio VIGOR, che ha comparato rofecoxib con naprossene. In questi studi ambedue i COXIB, secondo il parere dei ricercatori, hanno dimostrato una efficacia analoga e una minore tossicità gastrointestinale rispetto ai FANS non selettivi prescelti. Purtroppo entrambi gli studi presentano problemi di interpretazione che mettono in discussione questa conclusione. Lo studio CLASS è stato criticato per il modo con il quale è stato condotto ed ha analizzato i dati. Non solo, ma l'obiettivo dello studio, che era quello di dimostrare per il celecoxib una minore gastrolesività rispetto ai FANS tradizionali, è di fatto fallito, essendo l'incidenza di ulcere complicate (l'*end-point* principale dello studio) analoga per i due trattamenti. Nello studio VIGOR, invece, pur dimostrando il rofecoxib una minore incidenza di effetti indesiderati gastroduodenali (l'*end-point* primario combinato era costituito dalla incidenza complessiva di ulcere complicate e ulcere sintomatiche) rispetto al naprossene, si riscontrava un inaspettato ma significativo aumento di eventi trombotici cardiovascolari gravi (in particolare infarto del miocardio) nei pazienti trattati con rofecoxib. I risultati degli studi CLASS e VIGOR hanno stimolato l'esecuzione di numerosi altri studi volti a chiarire il rapporto beneficio/rischio dei COXIB. In particolare su due aspetti fondamentali: la reale minore gastrolesività e la possibile maggiore tossicità cardiovascolare rispetto ai FANS tradizionali.

La selettività per la COX-2, infatti, può essere un'arma a doppio taglio, cioè da un lato garantire una riduzione del rischio di tossicità gastrointestinale, ma di converso essere anche responsabile di un incremento della frequenza di fenomeni tromboembolici e/o della mortalità totale, vista la più alta prevalenza degli eventi cardiovascolari rispetto a quelli gastrointestinali gravi.
Per quanto attiene la dimostrazione di una minore gastrolesività da parte dei COXIB vanno considerati due studi recenti.
Il primo è una revisione sistematica di 9 studi clinici (durata > 12 settimane) che hanno paragonato il celecoxib con i FANS non selettivi. I pazienti trattati con celecoxib hanno mostrato una minore incidenza di interruzioni del trattamento dovute a sintomi gastrointestinali rispetto a quelli trattati con FANS tradizionali (6,2% *vs* 23%), ma tale vantaggio non veniva confermato se si consideravano tutte le cause di interruzione del trattamento. Ancora, i pazienti trattati con celecoxib presentavano una minore incidenza di ulcere gastro-duodenali rilevate routinariamente all'endoscopia eseguita alla fine delle 12 settimane di trattamento. Detta incidenza risultava essere del 6,2% dei pazienti trattati con celecoxib, del 12,0% nei pazienti trattati con celecoxib + aspirina, del 25,0% nei pazienti trattati con FANS tradizionali e del 26,0% nei pazienti trattati con FANS tradizionali più aspirina. L'incidenza delle gravi complicanze (emorragia, perforazione, ostruzione) era, invece, analoga tra i pazienti trattati con celecoxib (2,7%) e quelli che utilizzavano ibuprofen o diclofenac (5,0%) dimostrando così come la scelta dell'*end-point* terapeutico sia fondamentale per valutare correttamente comparativamente questi farmaci.
Il secondo è uno studio osservazionale sulle emorragie gastrointestinali occorse in oltre 40.000 pazienti anziani trattati con FANS non selettivi o selettivi e 100.000 controlli. Rispetto ai controlli non utilizzatori di FANS, lo studio dimostra un aumentato rischio di emorragie gastrintestinali nei pazienti trattati con FANS non selettivi (RR 4,0), diclofenac + misoprostolo (RR = 3,0) e rofecoxib (RR = 1,9) ma non con celecoxib (RR = 1,0).
I risultati di questi due studi sembrano confermare il dato che i COX-2 inibitori selettivi possono presentare una minore gastrolesività rispetto ai FANS tradizionali, ma anche che tale migliore tollerabilità è dimostrata solo quando si considerano *end-point* surrogati o combinati (es. ulcere endoscopiche e/o sintomatiche). Mancano dati certi su una significativa minore incidenza di ulcere complicate (emorragia, perforazione, ostruzione), il parametro di valutazione più clinicamente rilevante. Inoltre, questa migliore tollerabilità non è mantenuta nei pazienti in trattamento con ASA, evenienza necessaria e frequente nella fascia di pazienti ai quali viene prescritto un FANS. Quello che è certo è che la selettività per la COX-2 non è di per sé garanzia di minore gastrolesività. In uno studio recente su pazienti che avevano presentato un sanguinamento gastrico da FANS la ricorrenza di un episodio emorragico si è verificata nel 4,9% di pazienti trattati con celecoxib e nel 6,4% di quelli trattati con diclofenac + omeprazolo, una differenza statisticamente non significativa.
Per quanto attiene al possibile rischio di un incremento di eventi trombotici vascolari nei pazienti in trattamento con COXIB, i dati disponibili sono ancora incompleti e controversi per taluni composti. Le basi fisiopatologiche a sostegno di un possibile aumento del rischio cardiovascolare nei pazienti trattati con i COXIB sono ampiamente condivise. I COX-2 selettivi agiscono inibendo la sintesi di prostaciclina nella parete vascolare ma non quella del trombossano a livello piastrinico, causando così uno slittamento della bilancia emostatica verso uno stato protrombotico.
Divergenze di giudizio sono invece espresse, specie da parte interessata, quando si discute della rilevanza clinica di tale aumento, anche se i dati clinici attualmente a nostra disposizione confermano in larga parte la tossicità cardiovascolare dei COXIB nonché di alcuni dei FANS tradizionali configurando così probabilmente un effetto di classe.
I primi dati che indicavano un potenziale incremento dei fenomeni tromboembolici risalgono al 1999-2001 e riguardano lo studio VIGOR. Lo studio che comparava il rofecoxib al naprossene dimostrava un incremento di ben 5 volte di eventi tromboembolici cardiovascolari, soprattutto infarti acuti del miocardio, nei pazienti trattati con rofecoxib rispetto a quelli che assumevano naprossene, rofecoxib ha causato 1 infarto miocardico per ogni evento avverso grave gastro-intestinale (es. sanguinamento) prevenuto. Configurando così un profilo di tollerabilità tutt'altro che favorevole. Dopo quasi 4 anni di discutibili polemiche sul potenziale ruolo antiaggregante protettivo del naprossene, Merk decideva di ritirare dal commercio il farmaco dopo che un secondo studio prospettico di grandi dimensioni (studio APPROVe: Adenomatous Polyp Prevention on Viox) confermava i dati del VIGOR, dimostrando per il rofecoxib un incremento di due volte di eventi cardiovascolari avversi maggiori rispetto al placebo. I dati di questo studio inizialmente sono stati oggetto di una erronea valutazione statistica che portava la Merk a sostenere che il rischio cardiovascolare del rofecoxib si manifestava solo dopo 18 mesi di uso continuativo del farmaco. Detta analisi è stata ampiamente confutata e corretta dalla stessa Merk dimostrando che il rischio cardiovascolare aumentava sin dalla prima dose di rofecoxib e rimaneva elevata per tutta la durata della terapia.
Nel frattempo altri studi sia randomizzati che osservazionali nonché numerose metanalisi o revisioni sistematiche venivano a confermare la potenziale tossicità cardiovascolare dei COXIB e per alcuni di essi ciò ha significato il ritiro dal commercio in analogia a quanto occorso con il rofecoxib, e tra di essi ricordiamo il valdecoxib e il parecoxib, oppure la interruzione di importanti studi clinici in corso, come lo studio APC (Adenoma Prevention with Celebrex) che dimostrava un aumento di 3 volte del rischio cardiovascolare associato al celecoxib ad alte dosi rispetto al placebo.

Particolari avvertenze

Non sembrano esserci al momento differenze sostanziali nel profilo di sicurezza tra FANS non selettivi e COX-2 inibitori selettivi in merito alla potenziale nefrotossicità e agli altri eventi avversi.

Alla luce di quanto sopra esposto appare chiaro come i dubbi avanzati sul profilo di sicurezza cardiovascolare dei COXIB appaiano tuttaltro che infondati e richiedano un riesame complessivo del rapporto beneficio/rischio di tutti i COXIB nonché di alcuni FANS tradizionali.
Rimane ancora aperta la questione se il rischio di complicanze cardiovascolari sia un effetto di classe correlato al meccanismo d'azione di questa categoria di farmaci, quesito importante alla luce della immissione in commercio di nuovi COXIB.
Infine il complessivo profilo di sicurezza dato dal rapporto tra tossicità gastrointestinale e rischio cardiovascolare appare ancora insoddisfacente. Risulta prudente perciò riservarne l'impiego al trattamento di pazienti che sono ad "alto rischio" per effetti avversi gravi gastrointestinali e che non sono a rischio cardiovascolare elevato. Questo in attesa che studi di grandi dimensioni randomizzati di confronto tra i vari farmaci, aventi come *end-point* terapeutici significativi l'incidenza delle ulcere complicate e degli eventi trombotici gravi cardiovascolari possano chiarire il reale rapporto rischio/beneficio di questi farmaci, che rimane a tutt'oggi ancora incerto.
La prescrizione dell'associazione misoprostolo + diclofenac* è rimborsata alle condizioni previste dalla nota 1.

Bibliografia

1. Bombardier C, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;**343**:1520-1528.
2. Bresailer RS, Sandler RS, Quan H, et al; Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial (published correction appears in *N Engl J Med 2006;* **355:** 221). *N Engl J Med 2005;*1092-1102.
3. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med 2005;***352:** 1092-1102.
4. Chan FKL, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Egl J Med* 2002;**347**:2104-2110.
5. Deeks JJ, et al. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis : systematic review of randomized controlled *trial*s. *BMJ* 2002;**325**:619-623.
6. Del Favero A. What is safe prescribing and use of selective COX-2 inhibitors? Comparison with non-selective NSAID$_s$. In Side Effects of Drugs-Annual 26-Chapter 9. JJ Aronson ed. Elsevier Science B.V.
7. E. Vonkeman H, RBJBrouwers J, AFJ van de Laar M. Understanding the NSAID related risk of vascular events. *BMJ 2006;* **332**:*895-898.*
8. J Graham D COX-2 Inhibitors, Other NSAID$_S$, and Cardiovascular Risk. The Seduction of Common Sense. *JAMA 2006;*193-196.
9. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib; cumulative meta-analysis. *Lancet 2004;* **364:**2021-2029.
10. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxigenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of artherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ 2006;* **332:**1302-1308.
11. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. *Am J Gastroenterology* 1998;**93**:2037-46.
12. Mamdani M, et al. Observational study of upper gastrointestinal hemorrhage in elderly patients given selective cyclooxygenase-2 inhibitors or conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2002;**325**:624-629.
13. McGettigan P, Henry D, Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cydooxygenase-2. *JAMA 2006;***296:**(doi 10.1001/Jama.296.13.jrv60015).
14. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med 2005;* **352:** 1081-1091.
15. Rahme E, et al. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002;**162**:1111-5.
16. Ray WA et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease : an observational cohort study. *Lancet* 2002;**350**:118-23.
17. Silverstein FE, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib *vs* nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis : the CLASS study : a randomized controlled *trial*. Celecoxib Longterm Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000;**284**:1247-1255.
18. Solomon DH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002;**162**:1099-104.
19. Solomon SD, Mcmurray JV, Pfeffer MA, et al. Cardiovascolar risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med 2005;* **352:** 1071-1080.
20. Watson DJ et al. Lower risk of thrombboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2002;**162**:1105-10.
21. Wright JM. The double-edged sword of COX-2 selective NSAID$_s$ *CMAJ* 2002;**167**:1131-1137.
22. Zhang JJ, Ding EL, Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: a class-wide meta – analysis. *JAMA 2006;***296**:(doi: 10.1001/jama.296.13.jrv 60015).

Data aggiornamento ***novembre 2006*** Prossimo aggiornamento previsto ***giugno 2007***

Nota 74

Farmaci per l'infertilità femminile e maschile: - follitropina α da DNA ricombinante - follitropina β da DNA ricombinante - menotropina - urofollitropina	*La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:* - trattamento dell'infertilità femminile: in donne di età non superiore ai 45 anni con valori di FSH, al 3° giorno del ciclo, non superiori a 30 mUI/ml - trattamento dell'infertilità maschile

Background

L'infertilità di coppia è un problema di vaste proporzioni che coinvolge anche in Italia decine di migliaia di persone. L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima intorno al 15-20% le coppie con problemi di fertilità nel paesi industrializzati avanzati.
L'infertilità di coppia è legata, nel 35% circa dei casi, al fattore femminile, nel 30% al fattore maschile; nel 20% dei casi si rilevano problemi in ambedue i partner e nel 15% dei casi l'infertilità rimane sconosciuta (infertilità inspiegata). Le alterazioni dei fenomeni fisiologici dell'ovulazione rappresentano un'importante causa di infertilità di coppia (18-25% dei casi). L'individuazione dell'ovulazione in queste donne è finalizzata ad indurre lo sviluppo follicolare e la conseguente ovulazione.
Il trattamento dell'infertilità femminile con gonadotropine è pertanto consigliato nelle diverse condizioni patologiche di cicli anovulari. L'indicazione all'uso delle gonodatropine si è notevolmente ampliata negli ultimi decenni, in quanto, oltre a situazioni patologiche di infertilità, le gonadotropine vengono utilizzate anche in donne normo-ovulanti sottoposte ad iperstimolazioni ovariche controllate necessarie al ripristino della fertilità mediante tecniche di procreazione medicalmente assistita (FIVET, ICS).
L'infertilità maschile ha diverse cause, spesso difficilmente diagnosticabili e soltanto in alcuni casi di alterazione della spermatogenesi (ipogonadismo ipo- o normo-gonadotropo) esiste un razionale per un intervento terapeutico efficace con gonadotropine.

Evidenze disponibili

Le gonadotropine follicolostimolanti attualmente in uso si possono ricondurre a due grandi gruppi:
1. gonadotropine di origine estrattiva urinaria;
2. gonadotropine ricombinanti prodotte mediante transfezione della linea cellulare ovarica di criceto cinese con plasmidi contenenti le due sub unità geniche che codificano per l'FSH.

Gli studi di confronto tra FSH ricombinante ed urinario sono stati oggetto di consistenti metanalisi nonché di numerosi studi farmaco-economici; tuttavia, le conclusioni in termini di evidenze certe di maggiore efficacia sono attualmente ancora contrastanti.

Particolari avvertenze

Sulla base dei dati di letteratura ed al fine di evitare l'iperstimolazione ovarica, viene suggerito di non superare il dosaggio massimo complessivo di 12.600 UI/paziente diviso in due o più cicli non superando comunque il dosaggio massimo di 6.300 UI/ciclo nella donna. Nell'infertilità maschile si suggerisce di non superare il dosaggio massimo, per singola prescrizione, di 150 UI di FSH 3 volte alla settimana per 4 mesi. Se dopo i trattamenti con tali dosi non si ottiene un risultato positivo (nel trattamento dell'infertilità), eventuali nuovi trattamenti possono comportare rischi superiori ai risultati attesi.
Se effettuato con dosi improprie ed elevate, il trattamento con gonadotropine può essere responsabile:
a) della cosiddetta sindrome da iperstimolazione ovarica, con passaggio di liquido nello spazio peritoneale e conseguenti ipovolemia, oliguria, emoconcentrazione, ascite massiva, eventualmente emoperitoneo, shock anche ad esito letale;

b) di eventi tromboembolici in concomitanza o indipendenti dalla suddetta sindrome a carico di organi critici (cervello, polmone e delle estremità);
c) di complicazioni polmonari (atelettasia, dispnea, tachipnea, sindrome della insufficienza respiratoria acuta), oltre a cisti ovariche, torsione degli annessi, forti caldane, reazioni febbrili, nausea, crampi addominali, meteorismo, gravidanze ectopiche e multiple.
Nei casi di iperstimolazione ovarica sono controindicati i rapporti sessuali, per il rischio di insorgenza di gravidanze plurime.
Nell'uomo, la somministrazione di gonadotropine provoca ginecomastia, dolore al seno, mastite, nausea, anormalità delle frazioni lipoproteiche, aumento nel sangue degli enzimi epatici, eritrocitosi.

Bibliografia

1. AHFS Drug information, American Society of Health-System Pharmacists 2000:2816-9.
2. De Placido G, et al. Recombinant follicle stimulating hormone is effective in poor responders to highly purified follicle stimulating hormone. *Human reproduction* 2000;**15**:17-20.
3. Facts and comparisons. St. Louis: Walter Kluwer, 2000:246-58.
4. Filicori M, et al. Comparison of controlled ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin or recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertility and Sterility* 2003;**80**:390-7.
5. Keye WR Jr, et al. In: Infertilità Valutazione e trattamento. Verduci editore 1997;587-91.
6. Leibowitz D, Hoffman J. Fertility drug therapies: past, present, and future. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2000;**29**:201-10.
7. Mantovani IG,et al. Pharmaco-economic aspects of in-vitro fertilization in Italy. *Human Reproduction* 1999;**14**:953-8.
8. Van Wely M, et al. Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle stimulation hormone for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles. In: *The Cochrane Library*. Issue 1. Oxford: Update Sotware, 2003.

Data aggiornamento: ***novembre 2006*** Prossimo aggiornamento previsto: ***novembre 2007***

Nota 75

Farmaci per la disfunzione erettile: - alprostadil - sildenafil - vardenafil - tadalafil	*La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti con*: - lesioni permanenti del midollo spinale e compromissione della funzione erettile

Background

Le lesioni permanenti che coinvolgono il midollo spinale possono compromettere la funzione erettile. Il grado di disfunzione erettile dipende dalla complessità o dal livello della lesione.
Farmaci quali l'alprostadil o gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (sildenafil, vardenafil e tadalafil) seppur con meccanismo d'azione differente, sono utilizzati per trattare tale condizione. L'alprostadil, in vendita come soluzione iniettabile per uso intracavernoso, è in grado di indurre un erezione per rilascio diretto della muscolatura liscia; il sildenafil, il vardenafil e il tadalafil sono inibitori della fosfodieterasi di tipo 5, enzima responsabile dell'inattivazione del GMP ciclico. Un aumentato livello intracellulare di GMP ciclico causa una riduzione del calcio citoplasmatico e porta ad un rilasciamento delle cellule muscolari lisce che sono necessarie per l'erezione del pene.

Evidenze disponibili

Nel novembre 2004, la Agency for Healthcare Research and Quality statunitense nel report di Technology Assessment "Sexuality and Reproductive Health Following Spinal Cord Injury" ha preso in esame il confronto tra la somministrazione di alprostadil intracavernoso e sildenafil per via orale. Sebbene esistano differenze nel disegno degli studi e nelle misure di esito utilizzate, gli autori concludono che il tasso di risposta in termini di erezione soddisfacente da alprostadil è del 90% (random effects pooled estimate: 0.90 [95% C.I. 0.83, 0.97]) vs il 79% con sildenafil a dosaggio variabile da 25-100 mg (random effects pooled estimate: 0.79 [95% C.I. 0.68, 0.90]). Dal punto di vista della sicurezza i due trattamenti sono risultati generalmente ben tollerati.
Per quanto riguarda gli altri inibitori della fosfodiesterasi commercializzati dopo il sildenafil (tadalafil e vardenafil), i dati attualmente disponibili non consentono una loro comparazione diretta.
Le conclusioni in termini di evidenza, sono sufficienti per riconsiderare il ruolo in terapia del sildenafil e dei suoi congeneri per la prescrizione a carico SSN del trattamento della disfunzione erettile in questa tipologia di pazienti.

Bibliografia

1. Brock, GB, McMahon, CG, Chen, KK, et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol* 2002; **168**:1332.
2. Derry F, Hultling C, Seftel AD, Sipski ML. Efficacy and safety of sildenafil citrate (Viagra) in men with erectile dysfunction and spinal cord injury: a review. *Urology* 2002;**60**:49-57.
3. Eardley I, Mirone V, Montorsi F, Ralph D, Kell P, Warner MR, Zhao Y, Beardsworth A. An open-label, multicentre, randomized, crossover study comparing sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naive to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy. *BJU Int* 2005;**96**:1323-32.
4. Gans WH *et al*. Efficacy and safety of oral sildenafil in men with erectile dysfunction and spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2001;**24**:35–40.
5. Giuliano F, Hulting C, El Masry WS et al.Randomized trial of sildenafil for the treatment of erectile dysfunction in spinal cord injury. Sildenafil Study Group. *Ann Neurol* 1999;**46**:15–21
6. Goldstein, I, Lue, TF, Padma-Nathan, H, et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998;**338**:1397.
7. Porst, H, Padma-Nathan, H, Giuliano, F, Anglin, G. Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial. *Urology* 2003;**62**:121.
8. Sanchez RA *et al*. Efficacy, safety and predictive factors of therapeutic success with sildenafil for erectile dysfunction in patients with different spinal cord injuries. *Spinal Cord* 2001;**39**:637–643
9. Schmid DM, Schurch B, Hauri D. Sildenafil in the treatment of sexual dysfunction in spinal cord-injured male patients. *Eur Urol* 2000; **38**:184–193.
10. *Sexuality and Reproductive Health Following Spinal Cord Injury*. Evidence Report (AHRQ Publication No. 05-E003-2) http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/sexlspine/sexlspine.pdf (ultimo accesso verificato il 22/11/07).

11. Urciuoli R, Cantisani TA, CarliniI M, Giuglietti M, Botti FM. Prostaglandin E1 for treatment of erectile dysfunction. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 2.
12. Valiquette L, Young JM, Moncada I, Porst H, Vezina JG, Stancil BN, Edmunds K, Montorsi F; Vardenafil Study Group. Sustained efficacy and safety of vardenafil for treatment of erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc* 2005;**80**:1291-7.

Data aggiornamento ***novembre 2006*** Prossimo aggiornamento previsto ***novembre 2007***

Nota 76

Sali di ferro: - ferrico gluconato - ferromaltoso - ferroso gluconato	*La prescrizione a carico del SSN, in situazioni di carenza documentata, è limitata alle seguenti categorie di pazienti:* - bambini di età < 3 aa - donne in gravidanza - anziani (>65 anni)

La rimborsabilità dei prodotti di ferro a costo più elevato è limitata alle condizioni di maggiore criticità.

Data aggiornamento ***novembre 2006*** Prossimo aggiornamento previsto ***novembre 2007***

Nota 78

Colliri anti-glaucoma:	*La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di specialisti, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:*
- apraclonidina - brimonidina - brinzolamide - dorzolamide - latanoprost - travoprost - bimatoprost - dorzolamide + timololo - latanoprost + timololo	in monoterapia: - nel trattamento del glaucoma in pazienti per i quali i β-bloccanti sono inefficaci o controindicati in associazione: - nei pazienti per cui la monoterapia risulti terapeuticamente insufficiente Il trattamento a base di β-bloccanti va considerato di prima scelta, seguito, ove necessario, dalla terapia con uno dei principi attivi singoli o associati in elenco.

Background

Il glaucoma comprende un gruppo di disturbi caratterizzati da perdita del campo visivo associato a infossamento del disco oculare e a danno del nervo ottico. Il glaucoma si associa in genere a un aumento patologico della pressione intraoculare ma esistono forme in cui la pressione resta nei limiti della norma.
Probabilmente la condizione più comune è rappresentata dal glaucoma primario ad angolo aperto (glaucoma cronico semplice, glaucoma ad angolo ampio), in cui l'ostruzione è localizzata nel trabecolato sclerale. Questa condizione è spesso asintomatica e il paziente può perdere una porzione significativa del campo visivo. Il *glaucoma acuto ad angolo chiuso* (glaucoma primario ad angolo chiuso, glaucoma ad angolo chiuso) deriva dal blocco del flusso di umor acqueo nella camera anteriore ed è un'emergenza medica.

Evidenze disponibili

Per il trattamento del glaucoma si impiegano farmaci che riducono la pressione intraoculare e che possono avere vari meccanismi d'azione. Betabloccanti topici o analoghi delle prostaglandine sono di solito i farmaci di prima scelta. Per controllare la pressione intraoculare può essere necessario combinare questi farmaci o aggiungerne altri, come per esempio miotici, simpaticomimetici e inibitori dell'anidrasi carbonica. La dorzolamide e la più recente brinzolamide sono inibitori topici dell'anidrasi carbonica. Sono registrati per l'utilizzo in pazienti resistenti o con controindicazione ai betabloccanti. Possono essere utilizzati da soli o in aggiunta a betabloccanti topici.
Latanoprost e travoprost sono analoghi delle prostaglandine che aumentano il deflusso uveo-sclerale. Di recente è stato introdotto anche il bimatoprost. Sono usati per ridurre la pressione intraoculare in caso di ipertensione oculare o glaucoma ad angolo aperto.
La brimonidina è un agonista selettivo alfa 2 adrenergico registrato per l'abbassamento della pressione intraoculare nel glaucoma ad angolo aperto e nell'ipertono oculare in pazienti per i quali i betabloccanti sono controindicati; può essere utilizzata anche in associazione quando il betabloccante da solo non consente di raggiungere un'adeguata pressione intraoculare. L'apraclonidina è un altro agonista alfa 2 adrenergico.
La moderna strategia della terapia del glaucoma cronico semplice ad angolo aperto, come suggerita dall'European Glaucoma Society (EGS), prevede l'impiego di un farmaco in monoterapia per il raggiungimento della *target pressure* individuata per ciascun paziente. Se il primo farmaco usato non è efficace nel ridurre la pressione intraoculare o se non è tollerato, si sostituisce con un altro farmaco. Se invece il primo farmaco è ben tollerato ed efficace, ma non sufficiente a raggiungere la *target pressure*, le linee guida prevedono l'aggiunta di un altro farmaco a quello in uso. Questi concetti sono ribaditi anche nelle linee-guida dell'American Academy of Ophthalmology.
Inoltre, nel proseguimento con la terapia, in caso di progressione dei danni al nervo ottico ed al campo visivo la *target pressure* dovrebbe essere rivalutata; ulteriori aggiustamenti della *target pressure* potrebbero essere presi in considerazione se il paziente è rimasto stabile per almeno cinque anni o in presenza di effetti collaterali.
Una revisione sistematica e 2 studi randomizzati successivi hanno trovato prove limitate che in soggetti con glaucoma primario ad angolo aperto o ipertensione oculare il trattamento medico con farmaci per uso topico riduce la pressione intraoculare rispetto a placebo od osservazione clinica. La revisione e uno degli studi non hanno rilevato differenze significative fra trattamento medico e placebo in termini di alterazioni del campo visivo a 1-3 anni di follow-up, mentre

l'altro studio ha riportato che in soggetti con ipertensione oculare ma senza segni di glaucoma il trattamento medico riduce il rischio a 5 anni di sviluppare un glaucoma primario ad angolo aperto rispetto alla sola osservazione clinica.

Particolari avvertenze

L'assorbimento sistemico degli inibitori dell'anidrasi carbonica (dorzolamide e brinzolamide) può in rari casi dare effetti indesiderati tipo sulfamidico; se gravi tali effetti possono richiedere la sospensione del trattamento.
I pazienti in terapia con latanoprost e travoprost devono essere controllati per verificare la comparsa di alterazioni della colorazione dell'occhio, dato che il latanoprost può incrementare la pigmentazione (bruna) dell'iride; è richiesta particolare attenzione negli occhi con iridi di colore disomogeneo e in caso di trattamento in un occhio solo.

Bibliografia

1. Glaucoma Panel, Preferred Practice Patterns Committee. Primary open-angle glaucoma. American Academy of Ophthalmology (AAO); 2005.
2. Kamal D, Garway-Heath D, Ruben S, et al. Results of the betaxolol versus placebo treatment trial in ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;**241**:196–203.
3. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;**120**:701–713
4. Rossetti L, Marchetti I, Orzalesi N, Scorpiglione N, Torri V, Liberati A. Randomised clinical trials on medical treatment of glaucoma: are they appropriate to guide clinical practice? *Arch Ophthalmol* 1993;**111**:96-103.

Data aggiornamento *novembre 2006* **Prossimo aggiornamento previsto** *novembre 2007*

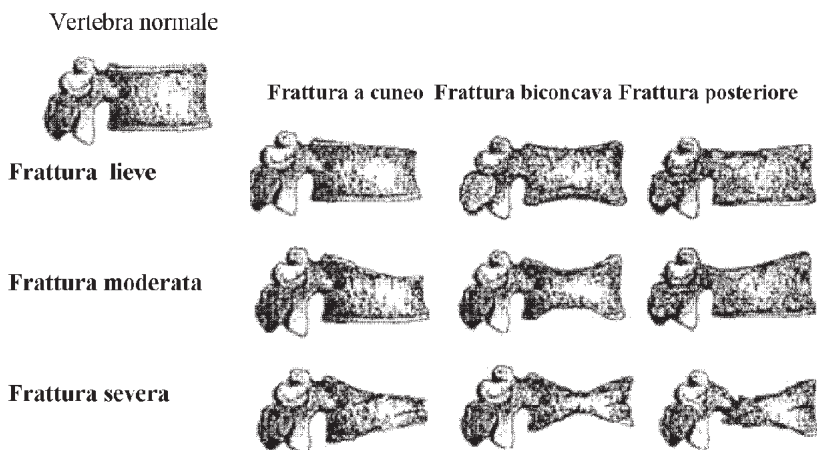
Nota 79

Bifosfonati:
- ac. alendronico
- ac. risedronico
- ac. ibandronico
- ac. alendronico + vitamina D3
 	
- raloxifene
 	
- ranelato di stronzio
 	
- teriparatide
 	
- ormone paratiroideo
	La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni di rischio:
	
	- soggetti di età superiore a 50 anni in cui sia previsto un trattamento > 3 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi
	
	ac. alendronico, ac. risedronico, ac. alendronico + vitamina D3.
	
	- soggetti con pregresse fratture osteoporotiche vertebrali o di femore
	- soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno < - 4 (o < -5 per ultrasuoni falangi)
	- soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno < -3 (o < - 4 per ultrasuoni falangi) e con almeno uno dei seguenti fattori di rischio aggiuntivi
	  - storia familiare di fratture vertebrali
	  - artrite reumatoide e altre connettiviti
	  - pregressa frattura osteoporotica al polso
	  - menopausa prima 45 anni di età
	  - terapia cortisonica cronica
	
	ac. alendronico, ac. alendronico + vitamina D3, ac. risedronico, ac. ibandronico, raloxifene, ranelato di stronzio.
	
	- soggetti che incorrono in una nuova frattura vertebrale moderata-severa o in una frattura di femore in corso di trattamento con uno degli altri farmaci della nota 79 (alendronato, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio) da almeno un anno per una pregressa frattura vertebrale moderata-severa. Soggetti, anche se in precedenza mai trattati con gli altri farmaci della nota 79 (alendronato, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio), che si presentano con 3 o più fratture vertebrali severe (diminuzione di una delle altezze dei corpi vertebrali > 50% rispetto alle equivalenti altezze di corpi vertebrali adiacenti integri) o con 2 fratture vertebrali severe ed una frattura femorale prossimale. La nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre due volte (per un totale complessivo di 18 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.
	
	teriparatide, ormone paratiroideo
	
	Prima di avviare la terapia con i farmaci sopraindicati, in tutte le indicazioni è raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D, ricorrendo, ove dieta ed esposizione solari siano inadeguati, a supplementi con sali di calcio e vitamina D3 (e non ai suoi metaboliti idrossilati). La prevenzione delle fratture osteoporotiche deve anche prevedere un adeguato esercizio fisico, la sospensione del fumo e la eliminazione di condizioni ambientali ed individuali favorenti i traumi. Non deve essere dimenticato, infine, che tutti principi attivi non sono privi di effetti collaterali per cui va attentamente valutato il rapporto vantaggi e rischi terapeutici. Inoltre la loro associazione è potenzialmente pericolosa e va pertanto evitata. Per l' applicazione della Nota 79 la valutazione della massa ossea con tecnica DXA o ad ultrasuoni deve essere fatta presso strutture pubbliche o convenzionate con il SSN.
	La prescrizione va fatta nel rispetto delle indicazioni e delle avvertenze della scheda tecnica dei singoli farmaci.

Background

Il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura. I provvedimenti non farmacologici (adeguato apporto di calcio e vitamina D, attività fisica) o la eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, rischi ambientali di cadute) non hanno controindicazioni e possono quindi essere raccomandati a chiunque. L'utilizzo di farmaci è sempre associato a potenziali rischi per cui il loro utilizzo deve essere riservato ai pazienti a rischio più elevato di frattura, che sono poi gli unici per i quali esiste una adeguata documentazione di efficacia.

L'utilizzo di farmaci è anche condizionato dal rapporto tra vantaggi e svantaggi la cui stima individuale è spesso complessa e deve tener conto di aspetti di farmaco-economia. Ciò appare particolarmente rilevante per l'utilizzo di teriparatide, da riservare ai pazienti più gravi e quindi a maggior rischio di nuove fratture.

La nota 79 prevede il trattamento farmacologico dell'osteoporosi a carico del SSN per pazienti con rischio di frattura sufficientemente elevato da giustificare gli inevitabili rischi connessi a trattamenti di lungo termine. I pazienti con pregresse fratture osteoporotiche sono quelli più a rischio di ulteriori fratture (> 20% a 10 anni). Va anche sottolineato che l'efficacia anti-fratturativa di tutti i prodotti in nota è stata prevalentemente dimostrata in pazienti con una storia pregressa di frattura vertebrale (studi FIT, VERT, BONE e SOTI). Una condizione di rischio analoga è stata anche documentata per i pazienti ultra-cinquatenni in trattamento cortisonico cronico. La documentazione di efficace nell'osteoporosi cortisonica per alcuni farmaci giustifica l'estensione della Nota 79 a donne e uomini in trattamento con dosi medio-elevate di corticosteroidi.
In altre condizioni (ad esempio bassa massa ossea) la definizione di una soglia di intervento è complicata dall'interagire di più fattori di rischio oltre che dalla minor documentazione di efficacia dei farmaci disponibili. Dall'analisi di studi epidemiologici di grandi dimensioni, condotti in Nord-Europa e negli USA, è stato possibile sviluppare algoritmi per una stima del rischio di frattura a 10 anni, basata sulla valutazione densitometrica (DXA) del femore o ultrasonografica delle falangi in combinazione con altri fattori di rischio. Una ragionevole semplificazione dei suddetti algoritmi consente di identificare due soglie densitometriche ossee a femore o falangi, al di sotto delle quali il rischio di frattura clinica vertebrale a 10 anni sia > 10%: <-4.0 o -3.0 di T score, in relazione alla presenza o meno di ulteriori importanti fattori di rischio.
La teriparatide per il suo profilo di sicurezza va riservato a pazienti con una osteoporosi severa e ad altissimo rischio di nuove fratture da fragilità. Questo livello di rischio è identificato dalla presenza di multiple fratture vertebrali severe o dalla comparsa di nuove fratture dopo un congruo periodo di terapia con altri farmaci. La nota prevede che un paziente può essere in nota 79 per teriparatide se ha una delle seguenti condizioni: (a) 3 fratture vertebrali severe; (b) 2 fratture severe e storia di una frattura femorale; (c) 2 fratture vertebrali moderate-severe se una delle due fratture è insorta in corso di terapia con altri framaci della Nota 79; 1 frattura moderata-severa e storia di frattura di femore se una delle due fratture è insorta in corso di terapia con altri framaci della Nota 79. La definizione di severità di frattura è quella descritta da Genant sulla base dei seguenti schemi:

Evidenze disponibili

Per tutti i farmaci della Nota 79 è stata documentata l' efficacia sul rischio di fratture vertebrali post-menopausali con percentuali di riduzione del rischio comprese tra 30 e 60% e con un numero di donne da trattare per 3 anni per evitare una frattura vertebrale (*Number Needed to Treat*, NNT), compresa fra 10 e 20, tra i soggetti a più elevato rischio. In soggetti a minor rischio il NNT a 3 anni è superiore a 200. L'effetto sulle fratture di femore manca del tutto o risulta da sub-analisi o è marginale. Va ricordato che in soggetti anziani per la prevenzione delle fratture di femore sono disponibili più solide documentazioni di efficacia con la correzione dell'apporto di vitamina D. L'alendronato è disponibile in Nota 79 anche in associazione con vitamina D. L'unico studio comparativo condotto con questa associazione in soggetti non vitamino D- carenti, non dimostra alcun vantaggio rispetto alla formulazione standard.
Nel maschio l''efficacia terapeutica è stata valutata in un *trial* controllato e randomizzato per il solo alendronato, al quale pertanto si riferisce la nota. Il numero dei pazienti del *trial* (N= 241) non era calcolato per valutare gli effetti del trattamento sulle fratture osteoporotiche. L'efficacia per la prevenzione delle fratture è quindi in parte surrogata dai dati sulla massa ossea.

In soggetti in trattamento cortisonico effetti favorevoli dei bifosfonati sulla densità minerale ossea sono stati rilevati in più *trial* randomizzati. L'efficacia per la prevenzione delle fratture vertebrali (ma non delle fratture non vertebrali) è stata dimostrata in *trial* randomizzati per risedronato e l'alendronato. In questi e in altri studi, l'esposizione ai corticosteroidi in grado di aumentare in maniera clinicamente rilevante il rischio di fratture osteoporotiche, è generalmente stimata in 7,5 mg/die o più di prednisone o equivalenti. È importante l'osservazione che gli effetti favorevoli dei bifosfonati sulle fratture e sulla densità minerale ossea sono più evidenti in uomini ultra-cinquantenni ed in donne in post-menopausa.
Il trattamento con teriparatide riduce il rischio di frattura vertebrale a valori inferiori al 10% in 10 anni anche in soggetti ad alto rischio. Il suo utilizzo è limitato a questi ultimi pazienti per il suo ancora incerto profilo di sicurezza (vedi sotto).
Tra le forme severe di osteoporosi va inclusa anche la Osteogenesi Imperfetta. Il neridronato è l'unico famaco con indicazione e prescrivibilità a carico del SSN per questa patologia.

Particolari avvertenze

Alendronato, risedronato ed ibandronato appartengono alla classe dei bifosfonati. I tre farmaci non sono privi di effetti indesiderati. Tra questi il più comune è la comparsa o accentuazione di esofagite particolarmente in persone con reflusso gastro-esofageo o alterata motilità esofagea o che assumono FANS o che sono incapaci di seguire le raccomandazioni del foglietto illustrativo (compressa presa a digiuno con abbondante acqua, rimanenedo in posizione eretta o seduta per almeno trenta minuti). Questo effetto collaterale è apparentemente meno frequente con le formulazioni intermittenti (settimanale o mensile). La terapia con bisfofonati è stata associata alla comparsa di osteonecrosi della mandibola. Questo grave effetto collaterale è stato ossservato quasi esclusivamente tra pazienti che assumono dosi elevate di bisfosfonati per via venosa per il trattamento della ipercalcemia neoplastica e delle metastasi ossee. Le osservazioni tra pazienti che assumono le dosi indicate per l'osteoporosi rimangono sporadiche.
Il raloxifene è un modulatore dei recettori estrogenici. I suoi effetti sono simil-estrogenico su osso (riduzione del turnover) e fegato (riduzione di colesterolo e lipoproteine LDL) e anti-estrogenici su endometrio e mammella. Da studi specifici è emerso che raloxifene ha un effetto neutro sul rischio cardio-vascolare, mentre si associa ad un significativo aumento del rischio di ictus e trombo-embolismo venoso.
Il meccanismo d'azione del ranelato di stronzio è per il momento sconosciuto. Va ricordato che circa il 50-70% delle variazioni densitometriche sono legate ad un artefatto: l'elevato peso atomico dello stronzio che si deposita nel tessuto osseo.
La teriparatide stimola la neoformazione di osso soprattutto a livello della colonna. Il trattamento cronico provoca nei ratti la comparsa di osteosarcomi. Ciò giustifica sia la limitata durata dei trattamenti sia la necessità di limitare la prescrivibilità a centri specialistici particolarmente qualificati.

Bibliografia

1. Adachi JD et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and fracture in patients on glucocorticoids. *Arthritis and Rheum* 2001;**44**:202-11.
2. Adami S et al. Fracture Incidence and Characterization in Patients on Osteoporosis Treatment: The ICARO Study *J Bone Min Res* 2006;**21**:1565-1570.
3. Barrett-Connor E et al. Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006;**355**:125-37.
4. Bischoff-Ferrari HA et al Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2005;**293**:2257-64.
5. Black DM et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;**348**:1535-41.
6. Chesnut CH et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; **19**:1241–49
7. Cummings SR et al Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;**280**:2077-82.
8. De Groen PC, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996;**335**:1016-21.
9. Ettinger B, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;**282**:637-45.
10. Harris ST et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999;**282**:1344-52.
11. Kanis JA et al. Ten-year probabilities of clinical vertebral fractures according to phalangeal quantitative ultrasonography. *Osteoporos Int* 2005;**16**:1065-70.
12. Lenchik L, Rogers LF, Delmas PD, Genant HK. Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures: importance of recognition and description by radiologists. *Am J Roentgenol* 2004 ;**183**:949-58.
13. Lindsay R et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001;**285**: 320-3.
14. McClung M, et al. Effect of risedronate on hip fracture risk in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;**344**:333-40

15. Meunier PJ et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;**350**:459-68.
16. Migliorati CA et al Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Onco.* 2006 ;7:508-14.
17. Neer RM et al Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;**344**:1434-41.
18. Orwoll E et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;**343**:604-10.
19. Reginster J et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteop Intern* 2000;**11**:83-91.
20. Reginster JY et al Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;**90**:2816-22.
21. Società Italiana di Reumatologia et al. Linee Guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi. Sinossi. Edimes, Pavia, 2006.
22. Van Staa TP et al. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;**13**:777-87
23. Wallach S et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calc Tissue Int* 2000;**67**:277-85.

Data aggiornamento ***novembre 2006*** Prossimo aggiornamento previsto ***giugno 2007***

Nota 82

Antileucotrienici: - montelukast - zafirlukast	*La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:* - nel trattamento di "seconda linea" dell'asma moderato persistente, in aggiunta agli steroidi per via inalatoria, quando questi non garantiscano un controllo adeguato della patologia, anche dopo associazione con β-2 agonisti - nella profilassi dell'asma da sforzo Quando gli steroidi risultino insufficienti è preferibile, piuttosto che aumentarne il dosaggio, aggiungere un farmaco di "seconda linea". Tra questi la prima scelta è rappresentata dai β-2 agonisti a lunga durata d'azione, seguiti, come seconda scelta, dagli antileucotrienici.

Background

Nei pazienti affetti da asma lieve-moderata persistente non controllata da steroidi inalatori, è preferibile aggiungere un farmaco di seconda linea (beta-2 inalatori a lunga durata d'azione, teofillina o antagonisti dei leucotrieni) piuttosto che aumentare la dose di steroide inalatorio. Fra queste terapie di seconda linea, i beta-2 inalatori a lunga durata d'azione rimangono i farmaci di prima scelta.

Evidenze disponibili

Gli antagonisti dei leucotrieni costituiscono farmaci di seconda linea, da aggiungere quindi agli steroidi inalatori e ai β-2 stimolanti, quando tale associazione non sia sufficiente a controllare la sintomatologia o per mantenere il controllo con dosaggio ridotto di steroide inalatorio in pazienti con asma persistente di moderata entità.

Gli steroidi per via inalatoria sono i farmaci di prima linea e di prima scelta nel trattamento dell'asma lieve persistente, ma, quando inefficaci o non tollerati, possono essere sostituiti, come seconda scelta, dagli antagonisti dei leucotrieni. Questi ultimi invece sono sconsigliati nell'asma grave persistente in quanto non efficaci e potenzialmente associati allo sviluppo di complicanze quali la sindrome di Churg-Strauss.

Gli antagonisti dei leucotrieni sono consigliati come farmaci di prima scelta nella profilassi dell'asma da sforzo in alternativa ai beta-2 stimolanti a breve o lunga durata d'azione o ai cromoni.

Bibliografia

1. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haahtela T, Holgate ST, Picado C, Menten J, Dass SB, Leff JA, Polos PG. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, doublé blind, randomised, comparative *trial. BMJ* 2003;**327**:891.
2. Edelman JM, Turpin JA, Bronsky EA, Grossman J, Kemp JP, Ghannam AF, DeLucca PT, Gormley G.J, Pearlman DS. Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction. A randomized, double-blind *trial*. Exercise Study Group *Ann Intern Med* 2000,**132**:97-104.
3. Global strategy for asthma management and prevention /NHLBI/WHO workshop report. Global Initiative for Asthma Update 2002 Global Initiative for Asthma, National Heart, Lung and Blood Institute. 2002. Document no. 02-3659. 2002.
4. Gross WL. Churg-Strauss syndrome: update on recent developments. *Curr Opin Rheumatol* 2002;**14**:11-4.
5. Leff JA,. Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L, Dockhorn R, Kundu S, Zhang J,. Seidenberg BC, Reiss TF. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998; **339**:147-52.
6. Nelson HS, Busse WW, Kerwin E, Church N, Emmett A, Rickard K, Knobil K. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2000;**106**:1088-95.
7. Price, DB, Hernandez D, Magyar P, Fiterman J, Beeh M, James IG, Konstantopoulos S, Rojas R, van Noord JA, Pons M, Gilles L, Leff JA. Randomised controlled *trial* of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003;**58**:211-6.
8. Robinson DS, Campbell D, Barnes PJ. Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomised double-blind placebo-controlled *trial*. *Lancet* 2001;**357**:2007-11.

Data aggiornamento ***novembre 2006*** Prossimo aggiornamento previsto ***novembre 2007***

Nota 83

Sostituti lacrimali	*La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:* - trattamento sintomatico dei pazienti affetti da malattia di Sjögren o fenomeno di Sjögren (*sindrome sicca* in corso di patologia autoimmune), poiché non è disponile una terapia di tipo causale della malattia

La terapia della malattia di Sjögren o fenomeno di Sjögren (*sindrome sicca* in corso di patologia autoimmune) è attualmente solo sintomatica ed è diretta alla riduzione delle manifestazioni di insufficienza esocrina. La correzione della secchezza oculare può essere effettuata con sostanze di natura diversa, per le quali esista una dimostrazione clinica di efficacia.

Data aggiornamento ***novembre 2006*** Prossimo aggiornamento previsto ***novembre 2007***

Nota 84

Farmaci attivi sui virus erpetici: - aciclovir - brivudin - famciclovir - valaciclovir	*La prescrizione a carico del SSN in soggetti immunocompetenti è limitata alle seguenti condizioni:* Virus Herpes Simplex: - trattamento delle infezioni genitali acute: *aciclovir, famciclovir, valaciclovir* - profilassi e trattamento delle recidive a localizzazione genitale: *aciclovir, famciclovir, valaciclovir* - cheratite erpetica: *aciclovir* - trattamento della stomatite in età pediatrica: *aciclovir* Virus Varicella-Zoster: - trattamento della varicella: *aciclovir* - trattamento delle infezioni da H. Zoster cutaneo: *aciclovir, famciclovir, valaciclovir, brivudin* La prescrizione dei farmaci attivi sui virus erpetici è rimborsata dal SSN anche per le altre indicazioni autorizzate nei pazienti immunocompromessi.

Background

La terapia dell'*Herpes simplex* a localizzazione genitale persegue essenzialmente quattro scopi:

- ridurre la durata delle lesioni mucocutanee;
- ridurre il dolore associato alle lesioni;
- prevenire le complicanze (encefalite, radicolite);
- ridurre lo *shedding* virale riducendo così la trasmissione.

Evidenze disponibili

L'aciclovir è il farmaco di riferimento per la terapia dell'*Herpes simplex* a localizzazione genitale, il primo ad essere introdotto negli anni '80, con dimostrata superiorità sul placebo.
Valaciclovir e famciclovir sono farmaci più recenti, per i quali è dimostrata una efficacia pari all'aciclovir in studi controllati comparativi con l'aciclovir stesso (mentre non esistono *trial* comparativi tra i due).
Gli schemi raccomandati di terapia sono:

prima infezione:

- aciclovir: 400 mg x 3 / die per 7-10 gg;
- valaciclovir: 500 mg x 2 / die per 7-10 gg;
- famciclovir 250 mg x 3 / die per 7-10 gg;

recidive:

- aciclovir: 400 mg x 3 / die per 5 gg;
- valaciclovir: 500 mg x 2 / die per 3 gg (*);
- famciclovir 250 mg x 2 / die per 5 gg.

(*) Un recente studio ha dimostrato l'equivalenza dei trattamenti per 3 *vs* 5 gg.

In modo analogo, esistono *trial* che dimostrano l'efficacia di aciclovir *vs* placebo per la profilassi delle recidive dell'Herpes genitale, così come l'equivalenza di valaciclovir e famciclovir con l'aciclovir. Gli scopi della profilassi dell'Herpes genitale sono:

- ridurre il numero delle recidive;
- ridurre la severità delle recidive;
- migliorare la salute psico-sociale del soggetto affetto;

- ridurre lo *shedding* virale asintomatico riducendo così la trasmissione (fino all'80% delle nuove infezioni erpetiche sono acquisite da fonte asintomatica).

Gli schemi raccomandati di profilassi sono (in genere per 9 mesi, ripetibile):

- aciclovir: 400 mg x 2 / die;
- valaciclovir: 500-1000 mg / die;
- famciclovir 250 mg x 2 / die.

Il vantaggio di famciclovir e valaciclovir rispetto ad aciclovir è nella posologia, con un minor numero di assunzioni giornaliere e/o giorni di trattamento.

Per quanto concerne la terapia della varicella, l'aciclovir è il farmaco di riferimento, il primo ad essere introdotto negli anni '80. Non vi sono studi clinici controllati di confronto di valaciclovir e famciclovir con aciclovir. Valaciclovir e famciclovir non sono autorizzati per il trattamento della varicella.

Per la terapia dell'Herpes zoster, invece, l'aciclovir non è più generalmente considerato il farmaco di riferimento, sebbene l'efficacia rispetto al placebo rimanga confermata. Valaciclovir risulta infatti più efficace di aciclovir nell'accorciamento della durata del dolore associato alle lesioni cutanee e nella riduzione della neurite post-erpetica.
Famciclovir è equivalente ad aciclovir in termini di risoluzione delle lesioni cutanee e del dolore associato.
Valaciclovir e famciclovir sono stati giudicati equivalenti per quanto riguarda tempo di risoluzione del dolore e nella prevenzione della neuropatia posterpetica.
Brivudin è una analogo nucleosidico pirimidinico (a differenza di aciclovir che è un analogo nucleosidico purinico) registrato per la sola indicazione dell'infezione da *Herpes Zoster*.
Gli studi registrativi di Brivudin dimostrano una riduzione statisticamente significativa (da 17 a 13 ore rispetto all'aciclovir) del tempo di eruzione di nuove lesioni vescicolose da VZV. Il tempo di crostizzazione delle lesioni e di scomparsa del dolore associato alla fase acuta sono simili per brivudin e aciclovir. È, inoltre, suggerita la possibile riduzione dell'incidenza (ma non della durata) delle lesioni vescicolose. Uno studio ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa della neurite post-erpetica (PHN) in soggetti trattati con brivudin *vs* aciclovir.
Gli schemi raccomandati di terapia sono:

- aciclovir: 800 mg x 5 / die;
- valaciclovir: 1000 mg x 3 / die;
- famciclovir 250 - 500 mg x 3 / die;
- brivudin 125 mg x 1 / die.

Particolari avvertenze

La gengivostomatite erpetica è la più comune manifestazione clinica dell'infezione primaria da HSV-1 in età pediatrica. Sebbene si tratti di una malattia autolimitantesi, essa ha un decorso di 10-14 giorni e determina difficoltà alla alimentazione e alla reidratazione che spesso conducono all'ospedalizzazione. In uno studio controllato in bambini di età compresa fra 1 e 6 anni il trattamento con aciclovir ha dimostrato più precoce scomparsa delle lesioni e dei sintomi, riduzione del tempo di viral shedding, basso tasso di ricorrenze, assenza di eventi avversi rispetto al placebo.

Bibliografia

1 Amir J, et al. Treatment of HSV gengivostomatitis with acyclovir in children: a randomised double *trial* blind placebo controlled study. *BMJ* 1997; **314**:1800-3.
2 Beutner KR, et al. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;**39**:1546–53.
3 Cohen JI, et al. Recent advances in varicella zoster virus infection: *Ann Intern Med* 1999; **130**:922–32.
4 Degreef H. Famciclovir, a new oral anti-herpes drug: results of the first controlled clinical study demonstrating its efficacy and safety in the treatment of uncomplicated herpes zoster in immunocompetent patients. *Int J Antimicrob Agents* 1994;**4**:241–6.
5 Leone PA, Trottier S, Miller JM. Valacyclovir for episodic treatment of genital herpes: a shorter 3-day treatment course compared with 5-day treatment. *Clin Infect Dis*. 2002;**3**:958-62.
6 Mertz GJ, et al. Oral famciclovir for suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection in women. A multicenre, double-blind, placebo controlled *trial*. *Arch Intern Med* 1997;**157**:343–9.
7 Tyring SK, et al. Randomised, controlled clinica *trial* on valaciclovir and famciclovir therapy in immunocompetent patients 50 years and older. *Arch Fam Med* 2000;**9**:863–9.
8 Wald A. New therapies and prevention strategies for genital herpes. *Clin Infect Dis* 1999;28(Suppl1):S4–S13.
9 Wassilew SW, Wutzler P; Brivudin Herpes Zoster Study Group. Oral brivudin in comparison with acyclovir for improved therapy of herpes zoster in immunocompetent patients: results of a randomized, double-blind, multicentered study. *Antiviral Res*. 2003;**59**:49-56.
10 Wassilew SW, Wutzler P; Brivudin Herpes Zoster Study Group. Oral brivudin in comparison with acyclovir for herpes zoster: a survey study on postherpetic neuralgia. *Antiviral Res*. 2003 ;**59**:57-60.
11 Withley RJ, et al. Acyclovir: a decade later. *N Engl J Med* 1992;**327**:782 – 9.

Data aggiornamento ***novembre 2006*** Prossimo aggiornamento previsto ***novembre 2007***

Nota 85

Farmaci per Alzheimer (inibitori dell'acetil-colinesterasi): - donepezil - galantamina - rivastigmina	*La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) individuate dalle Regioni e dalle Provincie Autonome di Trento e Bolzano, è limitata ai pazienti con malattia di Alzheimer di grado lieve e moderato.* Alle UVA è affidato il compito di effettuare o, eventualmente, confermare una diagnosi precedente e di stabilire il grado di severità in accordo alla scala MMSE. Il piano terapeutico deve essere formulato sulla base della diagnosi iniziale di probabile demenza di Alzheimer di grado lieve-moderato. La risposta clinica dovrà essere monitorata ad intervalli regolari dall'inizio della terapia: • a 1 mese, per la valutazione degli effetti collaterali e per l'aggiustamento del piano terapeutico; • a 3 mesi, per una prima valutazione della risposta e per il monitoraggio della tollerabilità: la rimborsabilità del trattamento oltre i tre mesi deve basarsi sul non peggioramento dello stato cognitivo del paziente valutato tramite MMSE ed esame clinico; • ogni 6 mesi per successive valutazioni della risposta e della tollerabilità.

Background

La demenza, una delle principali cause di disabilità e di disagio sociale per il mondo occidentale, rappresenta una priorità assistenziale la cui rilevanza, soprattutto in termini di costi sociali, è destinata ad aumentare nei prossimi anni a causa del progressivo invecchiamento della popolazione associato anche all'aumento dell'aspettativa di vita. Stime di prevalenza indicano che, rispetto al 2001, nei paesi dell'Europa occidentale ci si dovrà aspettare un incremento del 43% del numero di persone affette da demenza entro il 2020, e del 100% entro il 2040. Considerando la malattia di Alzheimer (DA) la più frequente tra le cause di demenza (43%-64%), il numero stimato di pazienti nella popolazione italiana ultrasessantacinquenne del 2001 è di 492.000 (range 357.000-627.000), con una prevalenza del 3,5% (IC 95% 2,5-4,5), mentre la sua incidenza è di 23,8 per 1000 anni/persona (IC 95% 17,3-31,7). Gli inibitori reversibili delle acetilcolinesterasi (IACh) sono gli unici farmaci approvati in Italia per il trattamento della DA. Attualmente le molecole presenti in commercio sono donepezil, rivastigmina e galantamina, con indicazione registrata nella DA di grado lieve-moderato. La premessa su cui si è basata l'introduzione in commercio di questi farmaci era la dimostrazione di una loro efficacia nel ritardare il declino cognitivo e funzionale associato alla DA, a fronte di un buon profilo di tollerabilità. Tali premesse sembrano però non essere confermate dai risultati di recenti revisioni sistematiche e di uno studio controllato di ampie dimensioni. . Da questi studi risultano di dubbia rilevanza clinica i benefici statisticamente significativi emersi utilizzando sia strumenti di valutazione globale sia scale cognitive.

Evidenze disponibili

Donepezil, rivastigmina e *galantamina* sono stati confrontati con il placebo in numerosi studi randomizzati controllati (RCT), inclusi in varie revisioni sistematiche. Non vi sono RCT che confrontino le diverse molecole di IACh tra loro.

Recenti revisioni sistematiche hanno sintetizzato i risultati degli RCT che hanno confrontato donepezil e placebo. Rispetto al placebo il donepezil somministrato al dosaggio di 5 o 10 mg/die per periodi che vanno da 3 a 12 mesi produce un miglioramento cognitivo statisticamente significativo. Utilizzando il Mini Mental State Examination (MMSE, punteggio massimo 30 punti) la differenza osservata è di 1,8 punti a favore del donepezil (10 mg/die per 52 settimane), mentre utilizzando la sezione cognitiva della scala a 70 punti Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS-Cog) si osserva un miglioramento di 2,0 e 3,1 punti (rispettivamente con 5 e 10 mg/die per 24 settimane). Il quadro clinico globale valutato mediante la scala a 7 punti Clinician's Interview Based Impression of Change (CIBIC plus) migliora di circa 0,5 punti. Gli effetti avversi più frequenti associati all'uso del donepezil sono di tipo colinergico: diarrea (Absolute Risk Increase rispetto al placebo, ARI = 12%) e nausea (ARI = 5%). L'interruzione della terapia a causa di effetti avversi è significativamente maggiore tra i trattati con donepezil rispetto a quelli con placebo (ARI = 6%)(6), mentre la frequenza di eventi avversi gravi non differisce significativamente.

Lo studio AD 2000, finanziato dal servizio sanitario britannico, merita una considerazione particolare in quanto ha il follow-up più lungo mai realizzato su pazienti affetti da AD in trattamento con IACh (3 anni), ed è uno dei pochi RCT

pubblicati ad avere considerato come outcome primario il rischio di istituzionalizzazione che d'altra parte non necessariamente rappresenta un buon outcome nella malattia di Alzheimer e nelle demenze in genere. Dei 565 pazienti affetti da AD di grado lieve-moderato, 282 sono stati assegnati a trattamento con donepezil e 283 a placebo; 292 pazienti sono stati seguiti per 60 settimane e 111 fino a 114 settimane. I risultati mostrano che il rischio di istituzionalizzazione dei pazienti sottoposti a trattamento con donepezil non differisce significativamente da quello dei pazienti del gruppo placebo (rischio relativo 0,97; IC 95% 0,72- 1,30 p = 0,80). Anche combinando il rischio di istituzionalizzazione e di progressione della disabilità non sono state osservate differenze significative tra donepezil e placebo (rischio relativo 0,96; IC 95% 0,74-1,24 p = 0,70). Anche per gli altri outcome considerati dallo studio (sintomi comportamentali, psicopatologia dei caregiver, costi assistenziali, tempo non retribuito impiegato dai caregiver per l'assistenza al malato, eventi avversi o decessi, dosi diverse di donepezil) non sono state osservate differenze statisticamente significative rispetto al placebo. I pazienti in trattamento con donepezil hanno mostrato nelle prime 12 settimane un miglioramento medio di 0,9 punti del MMSE e di 1 punto della scala funzionale Bristol Activitics of Daily Living (BADLS). Successivamente, entrambi i gruppi (donepezil e placebo) hanno mostrato un ritmo analogo di peggioramento nel tempo. Durante lo studio, 167 pazienti hanno sospeso in cieco il trattamento con donepezil senza mostrare particolari problemi dopo l'interruzione. Gli autori dello studio hanno inoltre effettuato una valutazione economica mostrando che, nell'ambito del servizio sanitario britannico, la terapia con donepezil non produce sostanziali riduzioni dei costi assistenziali per i pazienti con DA. In sostanza lo studio ha confermato i risultati dei precedenti RCT sugli IACh, dimostrando che l'uso di donepezil produce un miglioramento dei punteggi nelle scale cognitive e funzionali, ma ha messo in dubbio la rilevanza clinica di questi outcome e la costo-efficacia del farmaco. La pubblicazione dello studio ha innescato un dibattito sulla utilità clinica del donepezil (e quindi anche degli altri IACh, vista l'assenza di provate differenze in termini di efficacia tra molecole diverse) nella terapia della DA. Numerose sono state le critiche su aspetti metodologici relativi al disegno e alla conduzione di questa indagine. In particolare è stato sottolineato che la ridotta numerosità di reclutamento rispetto a quanto programmato (565 pazienti invece di 3000), pur permettendo di raggiungere la potenza necessaria per dimostrare o confutare le ipotesi legate agli outcome primari, ha portato a stime con intervalli di confidenza relativamente ampi (compatibili con circa 30% di riduzione e 30% di aumento del rischio associato alla terapia con donepezil). Secondo alcuni autori inoltre, i ripetuti periodi di washout al termine delle varie fasi dello studio potrebbero avere provocato una perdita dei benefici ottenuti mediante terapia con donepezil. Una revisione sistematica Cochrane14 aggiornata al 2003 ha analizzato i risultati di 8 RCT (pubblicati e non) sulla rivastigmina. Rispetto al placebo, il farmaco somministrato a dosi di 6-12 mg/die produce, al termine di un follow-up di 26 settimane, un miglioramento cognitivo quantificabile in 2,1 punti alla ADAS-Cog e un miglioramento funzionale pari a 2,2 punti della Progressive Disability Scale (PDS) nell'attività della vita quotidiana. Nausea (ARI = 17%) e vomito (ARI = 14%) sono gli effetti avversi più comunemente associati alla terapia, e causano il 9% in più di sospensioni del trattamento rispetto al placebo.

Per quanto riguarda la *galantamina* una revisione sistematica che ha incluso 8 trial, di cui 6 pubblicati, mostra un miglioramento cognitivo (testato mediante la scala ADAS-Cog) e globale (scale CIBIC plus o CGIC) rispetto al placebo a dosi comprese tra 16 e 36 mg/die in soggetti con DA di grado lieve-moderato. L'effetto sulla sfera cognitiva sembra aumentare con la durata del trattamento, che tuttavia negli studi considerati non supera i 6 mesi. Fino al 20% dei pazienti trattati con galantamina presenta effetti avversi di tipo colinergico, che causano più frequentemente del placebo sospensioni della terapia (ARI = 14%).

Le metanalisi sugli IACh

Due metanalisi, pubblicate nel 2004 e nel 2005, hanno analizzato in maniera cumulativa i risultati di RCT di confronto tra i vari IACh in commercio e il placebo. Sostanzialmente le conclusioni dei due lavori sono simili: nei pazienti con DA il trattamento con IACh produce benefici statisticamente significativi sia utilizzando strumenti di valutazione globale (scala CIBIC plus o la scala GCI), sia quando si utilizzano scale cognitive (ad es. la ADAS-Cog). L'effetto terapeutico sul quadro clinico globale degli IACh rispetto al placebo è del 9% (IC 95% 6-12), corrispondente a un Number Needed to Treat (NNT) di 12 (IC 95% 9-16). Ciò significa che per ottenere un miglioramento clinico globale di qualsiasi entità in un nuovo paziente è necessario trattare 12 pazienti con IACh. L'analisi dei dati di sicurezza, cioè il calcolo del Number Needed to Harm (NNH), porta a stime analoghe: ogni 12 pazienti trattati con IACh (IC 95% 10-18) si avrà un nuovo paziente con effetti avversi. Per quanto concerne la sicurezza degli IACh considerati globalmente, la proporzione dei pazienti trattati che interrompe la terapia è maggiore che nel gruppo placebo (ARI = 8%), particolarmente a causa di effetti avversi (ARI = 7%). L'apparente "pareggio" tra benefici e rischi, in termini di NNT e NNH, va interpretato considerando l'importanza di un potenziale guadagno in termini di deterioramento clinico in un paziente affetto da DA a fronte della comparsa di effetti avversi che, pur potendo portare in molti casi a una sospensione del trattamento, sono reversibili e non gravi. L'entità del miglioramento clinico globale è tuttavia modesta, e la sua ricaduta su esiti assistenziali rilevanti, quali il carico assistenziale per i caregiver o un ritardo nella istituzionalizzazione del paziente, resta ancora da chiarire. La revisione di Kaduszkiewicz et al. include una valutazione accurata della qualità metodologica dei singoli RCT dalla quale emergono problemi sostanziali riguardanti il disegno degli studi e l'analisi dei dati. Scelte metodologiche inappropriate potrebbero aver introdotto dei bias che hanno particolarmente enfatizzato i

benefici associati all'uso degli IACh. La presenza di carenze metodologiche e di modesti vantaggi clinici fa concludere gli autori che "le basi scientifiche per raccomandare gli IACh nel trattamento della DA sono discutibili".

Implicazioni cliniche dei recenti risultati

Tra i pazienti affetti da DA la percentuale attesa di responder alla terapia con IACh, intesi come individui che mostrano un qualsiasi miglioramento accertabile mediante una scala clinica globale, è circa del 10%. Poiché non vi è modo di individuare in anticipo i pazienti che risponderanno alla terapia, una possibile strategia prescrittiva – adottata dall'Agenzia Italiana del Farmaco e da altre istituzioni estere, come il britannico National Institute for Clinical Excellence (NICE) – consiste nel decidere la prosecuzione del trattamento sulla base della risposta clinica a 3 mesi: solo i pazienti che dopo 3 mesi di trattamento non peggiorano o mostrano un miglioramento del punteggio MMSE rispetto alla baseline saranno candidabili a continuare la terapia con IACh. I risultati dello studio osservazionale CRONOS mostrano, infatti, che la presenza di una risposta al trattamento dopo 3 mesi aumenta significativamente la probabilità di mantenere un miglioramento cognitivo anche 9 mesi dopo l'inizio della terapia (OR = 20,6; IC 95% 17,2–24,6). Poiché tuttavia si è visto che i miglioramenti cognitivi associati al trattamento con IACh sono di modesta entità, dovendosi basare sulla risposta individuale di singoli pazienti è opportuno chiedersi se il MMSE, unitamente a una valutazione clinica informale e soggettiva, sia un criterio appropriato per decidere la prosecuzione del trattamento con IACh, considerando che:

• nessuno dei trial sugli IACh nella DA ha utilizzato il punteggio MMSE come outcome cognitivo primario, che nella maggioranza degli studi è rappresentato dalla scala ADASCog; il MMSE infatti non è ritenuto, dalla maggior parte degli autori, uno strumento adeguato a misurare l'efficacia degli IACh;

• analizzando gli studi in cui il MMSE è stato utilizzato come test cognitivo nella DA risulta che il deterioramento atteso annualmente in pazienti non trattati è di circa 3,3 punti (IC 95% 2,9-3,7), e che le differenze osservate tra effetto dei farmaci e placebo (0,68-1,36 punti) sono minori dell'errore medio di stima del MMSE (2,8 punti);

• i risultati di recenti RCT mostrano, confermando precedenti osservazioni, che il miglioramento osservato al MMSE durante i primi 3-6 mesi di terapia con donepezil non è predittivo della risposta a lungo termine.

Pur senza togliere importanza alla scelta di strumenti idonei a monitorare lo stato cognitivo e funzionale, l'aspetto sostanziale da considerare quando si interpretano i risultati degli studi sugli IACh nella DA è tuttavia un altro, e riguarda la rilevanza clinica delle differenze osservate. Tutti gli RCT pubblicati, eccetto pochi tra cui lo studio AD 2000, hanno considerato come outcome primario una variazione del punteggio di scale cliniche che consentono quantificazioni formali di deterioramento cognitivo, globale o funzionale. Questa scelta nasce dal fatto che, per ottenere l'approvazione di un farmaco come agente antidemenza, la Food and Drug Administration americana richiede la dimostrazione di una differenza significativa rispetto al placebo, utilizzando una delle suddette scale. Come già accennato in precedenza, non è tuttavia chiaro se ai miglioramenti rilevati mediante questi outcome surrogati corrisponda un beneficio anche su misure di esito più rilevanti per i pazienti con DA.

La valutazione critica delle prove di efficacia che hanno promosso gli IACh all'attuale ruolo nella terapia della DA insieme con le più recenti revisioni sistematiche e studi clinici portano a dover tenere conto che:

• rispetto al placebo, nei pazienti affetti da DA, la terapia con IACh produce benefici cognitivi e funzionali di modesta entità;

• questi benefici non hanno ricadute su esiti clinicamente e socialmente più rilevanti, come il rischio di istituzionalizzazione, la progressione della disabilità e il carico assistenziale per i caregiver;

• la percezione di efficacia che ha portato alla registrazione e alla rimborsabilità di queste molecole è nata dalle conclusioni positive di singoli RCT i cui risultati potrebbero essere stati distorti a favore degli IACh in conseguenza di discutibili scelte metodologiche riguardanti il disegno dello studio e l'analisi dei dati.

Particolari avvertenze

La risposta clinica dovrà essere monitorata ad intervalli regolari :

- a 1 mese, per la valutazione degli effetti collaterali e per l'aggiustamento del piano terapeutico;
- a 3 mesi, per una prima valutazione della risposta e per il monitoraggio della tollerabilità; la decisione sulla eventuale prosecuzione del trattamento oltre i tre mesi dovrà essere basata sul non peggioramento dello stato cognitivo del paziente valutato mediante MMSE e l'esame clinico; l'andamento clinico nei primi mesi di terapia è fortemente indicativo dell'andamento a più lungo termine; nell'ambito del progetto Cronos il 55% dei pazienti rispondenti a 3 mesi (intesi come coloro che hanno avuto una variazione del MMSE di almeno 2 punti) mantengono poi la risposta a 9 mesi, mentre solo il 6% dei pazienti non rispondenti a 3 mesi presenta successivamente una risposta a 9 mesi;
- ripetuta ogni 6 mesi per successive valutazioni della risposta e della tollerabilità.

In aggiunta a ciò è opportuno ricordare che il trattamento deve essere interrotto nel caso di scarsa tollerabilità o scarsa compliance e in tutti i casi in cui, secondo il giudizio dell'unità valutativa, il beneficio clinico sia insufficiente per giustificare una continuazione della terapia. Il trattamento deve essere, comunque, interrotto quando il punteggio MMSE abbia raggiunto un valore uguale o inferiore a 10.

Le Unità di Valutazione Alzheimer dovranno garantire :

- la capacità di valutare il paziente con disturbi cognitivo-comportamentali seguendo un percorso diagnostico strutturato;
- la capacità di mantenere un contatto ed una interazione costante con il medico di Medicina Generale in modo da assicurare la continuità dell'assistenza sanitaria al paziente.

- Criteri NINCDS-ADRDA per la diagnosi di probabile demenza di Alzheimer

a) Criteri che devono essere presenti contemporaneamente*:*

- demenza stabilita dall'esame clinico e documentata da test oggettivi (ad es. MMSE) e confermata dalla somministrazione di test neuropsicologici;
- deficit in due o più funzioni cognitive;
- progressivo deterioramento della memoria e di almeno un'altra funzione cognitiva;
- nessun disturbo della coscienza;
- comparsa tra i 40 e i 90 anni;
- assenza di altre patologie del SNC o malattie sistemiche che possano causare demenza.

b) Criteri a supporto della diagnosi*:*

- progressivo deterioramento di specifiche funzioni cognitive quali linguaggio (afasia), capacità motoria (aprassia) e percezione (agnosia);
- riduzione della indipendenza nello svolgimento delle attività quotidiane;
- storia familiare di disturbi simili;
- eventuale quadro di neuroimaging (ad es. atrofia cerebrale).

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco Alzheimer e inibitori delle colinesterasi : c'è qualcosa di nuovo ? *Bollettino di Informazione sui Farmac*i 2006;**1**:19-25.
2. Birks JS, Harvey R. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003.
3. Courtney C, Farrell D, Gray R, et al.; AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004;**363**:2105-15.
4. Drugs for Alzheimer's disease. Therapeutic Letter 2005; www.ti.ubc.ca/PDF/56.pdf (ultimo accesso verificato il 22/11/2006).
5. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al.; Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2006; **366**:2112-7.
6. Holmes C, Burns A, Passmore P, Forsyth D, Wilkinson D. AD2000: design and conclusions. *Lancet* 2004;**364**:1213
7. Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 2005; **331**:321-7.
8. Lanctot KL, Herrmann N, Yau KK, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a metaanalysis. *CMAJ* 2003; **169**:557-64.
9. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of donepezil, rivastigmine and galantamine for the treatment of Alzheimer's disease. Technology Appraisal n. 19. www.nice.org.uk/pdf/ALZHEIMER_full_guidance.pdf (ultimo accesso verificato il 11/22/2006).
10. Sano et al. *N Engl J Med* 1997;**336**:1216-1222
11. Whitehead A, Perdomo C, Pratt RD, Birks J, Wilcock GK, Evans JG. Donepezil for the symptomatic treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;**19**:624-33.

Data aggiornamento ***novembre 2006*** Prossimo aggiornamento previsto ***novembre 2007***

Nota 87

Antispastici urinari: - ossibutinina	*La prescrizione a carico del SSN è limitata alla seguente condizione:* - pazienti affetti da incontinenza urinaria, nei casi in cui il disturbo minzionale sia correlato a patologie del sistema nervoso centrale (es. ictus, morbo di Parkinson, traumi, tumori, spina bifida, sclerosi multipla).

Background

In condizioni normali, la minzione ha inizio per contrazione del muscolo detrusore della vescica, mediata dall'innervazione colinergica, cui segue un rilasciamento dello sfintere urinario. In caso di instabilità del detrusore, contrazioni involontarie della vescica causano pollachiuria, bisogno impellente di urinare e incontinenza.
L'ossibutinina è un farmaco anticolinergico utilizzato nel trattamento della vescica iperattiva. L'ossibutinina determina un rilasciamento della muscolatura liscia vescicale, sia per la sua attività antimuscarinica sia per un effetto diretto sulla muscolatura liscia.

Evidenze disponibili

Molti studi clinici hanno dimostrato la reale efficacia dell'ossibutinina nel controllo della iperattività detrusoriale, inclusa l'iperreflessia. Il farmaco, riducendo efficacemente la frequenza della minzione, diminuisce il numero degli episodi di incontinenza e incrementa la capacità della vescica. Thuroff et al. hanno raccolto 15 studi clinici controllati e randomizzati su un totale di 476 pazienti trattati con ossibutinina. La riduzione media dell'incontinenza urinaria osservata in tali soggetti è stata circa il 52% e la riduzione media relativa alla frequenza della minzione nelle 24 ore è stata circa il 33%. In tale studio la compliance dei pazienti è stata del 97% e la comparsa di effetti collaterali (prevalentemente secchezza delle fauci) è stata osservata solo dell'8%. L'efficacia dell'ossibutinina è stata dimostrata anche per somministrazione intravescicale.

Bibliografia

1. Amarenco G, Marquis P, McCarthy C, et al. Qualité de vie des femmes souffrant d'impériosité mictionelle avec ou sans fuites: étude prospective aprés traitement par oxybutinine (1701 cas). *Presse Medicale* 1998;**27**:5.
2. Palmer LS, ZeboJd K, FirEt CF, et al. Complications of intravesical oxybutynin chloride therapy in the pediatric myelorneningocele population. *J Urol* 1997;**157**:638.
3. Thuroff JW, Chartier-Kastler E, Corcus J, et al. Medical treatment and medical side effects in urinary incontinence in the elderly. *World J Urol* 1998;16 Suppl 1:S48.

Data aggiornamento ***novembre 2006*** Prossimo aggiornamento previsto ***novembre 2007***

Nota 88

Cortisonici per uso topico	*La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi di specialisti, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:* - pazienti affetti da patologie cutanee gravi e croniche (ad es. psoriasi, dermatite atopica).

Background

Alcune malattie infiammatorie croniche che colpiscono primariamente la cute, soprattutto quando le lesioni abbiano estensione limitata, possono essere efficacemente controllate, attraverso il ricorso a steroidi per applicazione topica. L'applicazione topica del farmaco offre il vantaggio di limitare, in buona parte, gli effetti al sito di applicazione. Le condizioni cliniche che possono trarre beneficio da un trattamento con steroidi topici comprendono: gli eczemi da contatto, la dermatite atopica, la psoriasi (per lesioni di estensione limitata, in genere inferiore al 10% della superficie corporea), il pemfigoide bolloso, il lichen planus, il lupus eritematoso discoide cronico ed in misura più limitata la vitiligine. In base alla loro potenza, valutata in genere attraverso test di vasocostrizione, gli steroidi topici possono essere classificati come deboli o di classe I (es. idrocortisone, prednisone, clobetasone butirrato), moderatamente potenti o di classe II (es. triamcinolone acetonide, betametasone benzoato e valerato), potenti o di classe III (es. dilfucortolone valerato, betametasone dipropionato, fluocinamide) e molto potenti o di classe IV (es. clobetasolo propionato). Un differente modo di classificare gli steroidi topici prevede classi da 1 a 7 ove la classe 1 comprende steroidi molto potenti e la classe 7 steroidi deboli. L'efficacia degli steroidi topici si può potenziare aumentandone l'assorbimento attraverso medicazioni occlusive. Fondamentale è poi considerare la diversa capacità di assorbimento delle varie zone corporee: se si assume pari a 1 l'assorbimento sull'avambraccio, sullo scroto questo è 40 volte maggiore, 6 volte maggiore sulla fronte e 4 volte maggiore nella regione delle ascelle.

Evidenze disponibili

Gli steroidi per uso topico sono efficaci nel controllo dei sintomi associati alla dermatite allergica da contatto. Bisogna, tuttavia, notare come gli steroidi topici possano essere, a loro volta, responsabili di sensibilizzazione da contatto. Sebbene largamente impiegati, gli steroidi topici non sembrano efficaci nel trattamento della dermatite irritativa da contatto. Nella dermatite cronica delle mani, condizione in genere multifattoriale, gli steroidi topici hanno documentata efficacia ma non vi sono prove che indichino i vantaggi di brevi cicli con steroidi potenti rispetto ad applicazione prolungata di steroidi di bassa potenza. In uno studio randomizzato un trattamento intermittente (3 applicazioni settimanali) con uno steroide potente come il mometasone, dopo soppressione dei sintomi con trattamento continuativo per 9 settimane, offriva un controllo dei sintomi a 36 settimane nell'83% dei pazienti rispetto al 26% dei pazienti non trattati. Una revisione sistematica conferma l'efficacia degli steroidi topici nel controllo dei sintomi della dermatite atopica. Gli oltre 40 studi analizzati avevano durata molto limitata (1-6 settimane) e valutavano differenti molecole con grande variabilità nella stima degli effetti (13-90% di risposta). Un solo studio controllato e randomizzato considera l'effetto degli steroidi topici nel prevenire le recidive della dermatite atopica una volta ottenuta la remissione clinica. Lo studio mostra come l'applicazione di fluticasone propionato per due giorni consecutivi della settimana per 16 settimane dopo un trattamento continuativo per 4 settimane, permetta un miglior controllo dei sintomi rispetto al placebo.
Come indicato da una revisione sistematica, solo dati a breve termine (periodi di trattamento non superiori in genere alle 6-8 settimane) sono disponibili circa gli effetti degli steroidi topici di media e alta potenza nella psoriasi. Le medicazioni occlusive accrescono l'attività clinica in questa condizione.
Uno studio controllato e randomizzato indica come il clobetasolo propionato topico sia più efficace degli steroidi sistemici nel controllo del pemfigoide bolloso con lesioni estese e si associ a minore mortalità ed eventi avversi.
Come indicato da una metanalisi, la fotoprotezione e l'impiego di steroidi topici risultano misure efficaci nel ridurre l'entità delle manifestazioni cliniche del lupus eritematoso discoide cronico.
Gli steroidi topici sono frequentemente impiegati nel controllo dei sintomi del lichen planus sia cutaneo sia mucoso. Le prove disponibili, raccolte in due revisioni sistematiche, sono tuttavia limitate per quanto riguarda le localizzazioni cutanee, mentre sono più convincenti per quanto riguarda gli effetti sulle lesioni mucose.
Una revisione sistematica indica come gli steroidi topici potenti per periodi prolungati (4-6 mesi) possano indurre un variabile grado di ripigmentazione nella vitiligine di recente insorgenza e di estensione limitata. Tali trattamenti protratti si associano a frequenti effetti avversi locali. Per ridurre gli effetti avversi sono state proposte modalità di trattamento che prevedono una settimana di sospensione ogni tre settimane di trattamento.

Particolari avvertenze

Gli steroidi potenti non dovrebbero essere applicati in zone cutanee ad elevato assorbimento (es. aree di piega e scroto).
Tali steroidi potenti non sono inoltre consigliabili in età infantile.
Gli steroidi non vanno applicati su cute ove siano in atto processi infettivi né su lesioni ulcerative.
Per applicazioni protratte si possono osservare effetti collaterali locali come teleangectasie, porpora, ipertricosi, atrofia, strie distense. Per applicazioni protratte su aree estese e in zone ad elevato assorbimento si possono osservare gli effetti avversi sistemici degli steroidi.

Bibliografia

1. Chan ES, et al. Interventions for treating oral lichen planus. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2):CD001199..
2. Cribier B, et al. Treatment of lichen planus. An evidence based medicine analysis of efficacy. *Arch Dermatol* 1998;**134**:1521-30.
3. Hoare C, et al. Systematic review of treatments of atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000;**4**:1-191.
4. Jessop S, et al. Drugs for discoid lupus erythematosus. Cochrane Database Syst Rev 2001;(1):CD002954.
5. Joly P, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002;**346**:321-7.
6. Levin C et al. Efficacy of corticosteroids in acute experimental irritant contact dermatitis? *Skin Res Technol* 2001;**7**:214-8.
7. Mason J, et al. Topical preparations for the treatment of psoriasis. A systematic review. *Br J Dermatol* 2002;**146**:351-64.
8. Mimesh S, Pratt M. Allergic contact dermatitis from corticosteroids: reproducibility of patch testing and correlation with intradermal testing. *Dermatitis* 2006;**17**:137-4.
9. Njoo MD, et al. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol* 1998;**134**:1532-40.
10. Van Coevorden AM, et al. Overview of studies of treatments for hand eczema-the EDEN hand eczema survey. *Br J Dermatol* 2004;**151**:446-51.
11. Van der Meer JB, et al. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. *Br J Dermatol* 1999;**140**:1114-21.
12. Veien NK, et al. Long term intermittent treatment of chronic hand dermatitis with mometasone furoate. *Br J Dermatol* 1999;**140**:882-6.

Data aggiornamento ***novembre 2006*** Prossimo aggiornamento: ***novembre 2007***

Nota 89

Antistaminici	*La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:* - pazienti affetti da patologie su base allergica di grado medio e grave (rinocongiuntivite allergica stagionale, orticaria persistente non vasculitica) per trattamenti prolungati (superiori ai 60 giorni).

Background

Le malattie allergiche costituiscono un serio problema sanitario sia per il costante e continuo incremento epidemiologico in Italia (i dati ISTAT si attestano attualmente sul 20% dell'intera popolazione), sia per i risvolti farmaco-economici: i costi per il trattamento e le assenze lavorative e scolastiche. Le forme perenni alterano significativamente la qualità di vita, addirittura tanto quanto l'asma lieve o moderata.
La rinite e la rinocongiuntivite allergica rappresentano il più importante fattore di rischio per lo sviluppo di asma bronchiale e spesso le due patologie sono associate. Un non adeguato trattamento delle vie aeree superiori comporta un insuccesso terapeutico nel paziente asmatico. Per questi motivi la rinite allergica deve essere considerata una patologia importante sia per le sue caratteristiche di cronicità sia per il fatto di essere un fattore aggravante l'asma. A tale proposito deve essere sottolineato lo stretto legame esistente tra la rinite allergica e la patologia asmatica: questo nesso è talmente cruciale che l'OMS ha stilato un documento che valuta appunto l'impatto della rinite allergica sull'asma (ARIA Document "Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma"). Da tale documento emerge il concetto che la rinite allergica è caratterizzata da un processo infiammatorio strettamente dipendente dall'esposizione all'allergene causale, anche in assenza di sintomi. Si evince inoltre che un trattamento ottimale della rinite allergica può prevenire l'insorgenza di asma o migliorare l'asma coesistente. Il documento ARIA ha anche rivisitato la classificazione e i protocolli terapeutici della rinite allergica. La nuova classificazione è basata sulla durata dei sintomi e prevede due forme: intermittente e persistente. La seconda è caratterizzata dalla presenza di sintomi rinitici per più di quattro giorni alla settimana e per più di quattro settimane consecutive. A seconda dell'impatto sulle attività del soggetto, del senso di fastidio e delle ripercussioni sul sonno, la rinocongiuntivite allergica è riclassificata in base all'intensità dei sintomi. Il trattamento pertanto deve essere differenziato a seconda della forma e della gravità. Tale trattamento deve essere indirizzato verso obiettivi prioritari: l'antagonismo degli effetti indotti dai mediatori sugli organi bersaglio e la riduzione dell'accumulo delle cellule infiammatorie attivate. In questa ottica, l'istamina costituisce il più importante mediatore patogenetico.

Evidenze disponibili

Gli antistaminici sono farmaci che esplicano il loro ruolo con differenti meccanismi tra i quali il principale è il blocco del recettore H1 per l'istamina. I farmaci di seconda generazione possiedono proprietà farmacologiche aggiunte che differiscono tra le diverse molecole. Gli antistaminici sono in grado di bloccare il rilascio di mediatori da basofili e mastociti. Possono avere anche un effetto antinfiammatorio.
Gli antistaminici di seconda generazione si sono dimostrati più efficaci e accompagnati da minori effetti collaterali di sedazione rispetto a quelli di prima generazione, nonché da migliore *compliance* (monosomministrazione).
Nell'orticaria acuta e cronica sono efficaci sintomatici. Sono in grado di ridurre il numero, la dimensione e la durata delle lesioni cutanee negli episodi di orticaria.
Nell'orticaria cronica si ottengono risultati migliori nella somministrazione continua rispetto a quella intermittente al bisogno (36). Nei casi di orticaria vasculitica la risposta agli antistaminici non è ottimale. Nella dermatite atopica gli antistaminici non hanno effetto sul decorso della malattia.

Particolari avvertenze

Le attuali evidenze non supportano l'uso di antistaminici nella terapia dell'asma (Gina 2001). Gli antistaminici non sono indicati nel raffreddore comune sia in monoterapia sia associati a decongestionanti.

Bibliografia

1. Abdelaziz M, Devalia J, Khair O, et al. Effect of fexofenadine on eosinophil induced changes in ephitelial permeabilità and cytochine release from nasal ephitelial cells of petients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;**101**:410-20.
2. Berger WE. Overview of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003; **90**:7-12
3. Black AK, Greaves MW. Antihistamines in urticaria ed angioedema. *Clin Allergy Immunol* 2002;**17**: 249-86.

4. Bousquet J, Campbell A, Michel F. Antiallergic activities of antiistamines. In: Church M, Rihouz J, editors. Therapeutic index of antihistamines, Lewiston NY. Hogrefe et Huber; 1992;57-95.
5. Bousquet J, Van Cauwenberg P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and ist impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;**108**: 147-334.
6. Bousquet J, Van Cauwenberg P. Requirements for medications commonly used in the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2003;**58**:192-7.
7. BousquetJ, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003;**58**:691-706.
8. Braunstahl GJ, Fokkens W. Nasal involvement in allergic asthma. *Allergy* 2003;**58**:1235-43
9. Breneman DL. Cetirizine versus hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria. *Ann Pharmacother* 1996;**30**:1075-9.
10. Campbell A, Michel FB, Bremard-Oury C, et al. Overview of allergic mechanisms. Ebastine has more than an antihistamine effect. *Drugs* 1996;**1**:15-9.
11. Campbell AM, Chanez P, Marty-Ane C, et al. Modulation of eicosanoid and histamine release from human dispersed lung cells by terfenadine. *Allergy* 1993;**48**:125-9.
12. Ciprandi G, Buscagli S, Pesce GP, et al. Minimal persistent infiammation is present at mucosal level in asymptomatic rhinitic patients with allergy due to mites. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995;**96**:971-9.
13. Ciprandi G. Passalacqua G, canonica GW. Effects of H1 antihistamines on adhesion molecules: a possibile rationale for long-term treatment. *Clin Exp Allergy* 1999;**3**:49-53.
14. Crampette L, Mainprice B, Bloom M, Bousquette J, Campbell AM. Inhibition of mediator and cytokine release from dispersed nasal polyp cells by terfenadine: *Allergy* 1996;**51**:346-9.
15. De Sutter AIM, Lemiengre M, Campbell H. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3.
16. Dykewicz MS. Rhinitis and sinusitis. J. *Allergy Clin Immunol* 2003; **111**:s520-9
17. Faraj BA, Jackson RT. Effect of astemizole on antigen-mediated histamine release from the blood of patients with allergic rhinitis. *Allergy* 1992;**47**:630-4.
18. Finn AF, Kaplan AP, Fretwell R, et al. A double-blind placebo controlled *trial* of fexofenadine HCL in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999;**104**:1071-8.
19. Foreman J, Rihoux J. The antiallergic activity of H histamine receptor antagonistis in relation to their action on cell calcium. In: Church M, Rihoux J editors. Therapeutic index of antihistamines, Lewiston NY. Hogrefe et Huber; 1992;32-46.
20. Genovese A, PatellaV, De-Crescenzo G, et al. Loratadine and desethoxycarbonyl-loratadine inhibit the immunological release of mediators from human Fc ipsilon RI+cells. *Clin Exp Allergy* 1997;**27**: 559-67.
21. Global Strategy for Asthma Management and Prevention – updated April, 2002. NIH Publication No.02 – 3659, 2002.
22. Greaves MW.Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995;**332**:1767-72.
23. Hannuksela M, Kalimo K, Lammintausta, et al. Dose ranging study: cetirizine in the treatment of atopic dermatitis in adults. *Ann Allergy* 1993;**70**:127-33.
24. Howarth PH ABC of allergies: pathogenic mechanisms: a rational basis for treatment. *BMJ* 1998;**316**:758-61.
25. Klein PA, Clark RAF. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1999;**135**:1522-5.
26. Leurs R, Church MK, Tagliatela M. H1 antihistamines: inverse agonisms, antinflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 2002;**32**:489-98.
27. Meltzer EO. Quality of life in adults and children with allergic thinitis *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S1.
28. Nasch DB, Sullivan SD, Mackowiak J Optimising quality of care and cost effectiveness in trating allergic thinitisi in a managed case setting. *Am J Manag Care* 2000; **6**:3-15
29. Paolieri F, Battifora M, Riccio AM, et al. Terfenadine and fexofenadien reduce in vitro ICAM-1 expression on human continuous cell lines. *Ann Allergy asthma Immunol* 1998;**81**:601-7.
30. Raptopoulou- Gigi M, Ilonidis G, Orphanou-Koumerkeridou H, et al. The effect of loratadine on activated cells of the nasal mucosa in patients with allergic rhinitis. *J Invest Allergol clin Immunol* 1993;**3**: 192-7.
31. Ricca V, Landi M, Ferrero P, Bairo A, Tazzer C, Canonica GW, Ciprandi G. Minimal persistent infiammation is present also in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;**105**:54-7.
32. Simon FE, Silver NA, Gu X, et al. Skin concentrations of antiH1 receptor antagonistis. *J* Allergy Clin Immunol 2001;**107**:526-30.
33. Simon FE, Simon Kj. Clinical pharmacology of new histamine H1 receptor antagonists. *Clin Pharmacokinet* 1999;**36**:329-52.

34. Simon FE, Simon KJ. The pharmacology and use of H1-receptor antagonist drugs. *N Engl J Med* 1994;**330**: 1633-70.
35. Simons FE, Simons KJ Clinical pharmacology of H1-antihistamines. *Clin Allergy Immunol* 2002;**17**:141-178.
36. Simons FE. H1-antihistamines: more relevant than ever in the treatment of allergic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:S42-52.
37. Slater JW, Zechnich AD, Haxby DG. Second-generation antihistamines: a comparative review. *Drugs* 1999;**57**:31-47.
38. Temple DM, McCluskey M. Loratadine, an antihistamine, blocks antigen-and ionophore-induced leukotriene release from human lung in vitro. *Prostaglandins* 1988;**35**:549-54.
39. Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;**111**:1171-83.
40. Triggiani M, Gentile M, Secondo A, et al. Histamine induced exocytosis and IL6 production from human lung macrophages through interaction with H1 receptors. *J Immunol* 2001;**166**:4083-91.
41. Verlato G, Corsico A, Villani S, Cerveri I, Migliore E, Accordino S, et al. Is the prevalence of adult asthma and allergic rhinitis still increasing? Results of an Italian study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; **111**:1232-8.

Data aggiornamento ***novembre 2006*** Prossimo aggiornamento previsto ***novembre 2007***

PIANO TERAPEUTICO AIFA
PER PRESCRIZIONE DI CLOPIDOGREL (Allegato 3)

Centro prescrittore ____

Nome cognome del clinico prescrittore ______________________________

recapito telefonico _____________

Paziente (nome,cognome) __________________________________ età ______

sesso M ☐ F ☐ tessera sanitaria n° ____________________

Indirizzo ______________________________________ **Tel.** _______________

AUSL di residenza____

La prescrizione di clopidogrel è a carico del SSN solo se rispondente a una delle seguenti condizioni:

- ☐ Sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardio senza onda Q) in associazione con ASA (trattamento di 6 mesi rinnovabile per 1-2 volte)[1]
- ☐ Angioplastica percutanea (PTCA) con applicazione di stent[2,3]:
  - ☐ non medicato (trattamento di 1 mese in associazione con ASA)
  - ☐ medicato (trattamento di 6 mesi in associazione con ASA)
- ☐ Terapia antiaggregante a breve termine per la prevenzione secondaria dell'infarto in associazione con ASA[4,5]
- ☐ Terapia antiaggregante a lungo termine per la prevenzione secondaria dell'infarto e dell'ictus, in pazienti per i quali esiste controindicazione a ASA o ticlopidina[6,7]

Dose e durata del trattamento

Dose/die: ________________ Durata prevista del trattamento: __________________

Indicare se:

☐ Prima prescrizione

☐ Prosecuzione della cura (motivo: …………………………………………………..)

Data ___/____/____

Timbro e firma del clinico prescrittore

1. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med. 2001 Aug 16;345(7):494-502.
2. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet. 2001 Aug 18;358(9281):527-33.
3. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2006 Jan 3;113(1):156-75
4. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS; COMMIT (ClOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2005 Nov 5;366(9497):1607-21.
5. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med. 2005 Mar 24;352(12):1179-89.
6. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet. 1996;348(9038):1329-39.
7. Ringleb et al. Benefit of Clopidogrel Over Aspirin Is Amplified in Patients With a History of Ischemic Events. Stroke 2004;35:528-532

07A00095

AUGUSTA IANNINI, *direttore* FRANCESCO NOCITA, *redattore*

(G703003/1) Roma, 2007 - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.p.A. - S.